

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Prof. Dr. K. H. Meyer zum Büschenfelde)
und den Kliniken der Freien Hansestadt Bremen,
Krankenhaus Findorff, Medizinische Klinik (Prof. Dr. W. Arnold)

**KLINISCHE, BIOCHEMISCHE UND SEROLOGISCHE BEFUNDE
BEI HEPATITIS NON A, NON B
— RETROSPEKTIVE UND PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN
AN DEFINIERTEN KRANKHEITSBILDERN**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Wolfgang Heidrich
aus Dresden

Bremen, 1984





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554402_0050

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Prof. Dr. K. H. Meyer zum Büschenfelde)
und den Kliniken der Freien Hansestadt Bremen,
Krankenhaus Findorff, Medizinische Klinik (Prof. Dr. W. Arnold)

**KLINISCHE, BIOCHEMISCHE UND SEROLOGISCHE BEFUNDE
BEI HEPATITIS NON A, NON B
– RETROSPEKTIVE UND PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN
AN DEFINIERTEN KRANKHEITSBILDERN**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Wolfgang Heidrich
aus Dresden

Bremen, 1984

Dekan : Professor Dr. Dr. W. Ketterl

1. Gutachter : Professor Dr. W. Arnold

2. Gutachter : Professor Dr. Dr. K.H. Meyer zum Büschenfelde

Tag der mündlichen Prüfung : 25. April 1984

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten		
	Abkürzungen	S. 6
1.	Einleitung	S. 8
1. 1.	Allgemeines	S. 8
1. 2.	Hepatitis non A, non B	S. 8
1. 2. 1.	Definition	S. 8
1. 2. 2.	Virusähnliche Partikel	S. 9
1. 2. 3.	Epidemiologie	S. 10
1. 2. 4.	Tiermodelle	S. 10
1. 2. 5.	Morphologische Befunde	S. 11
1. 2. 6.	Serologische Testverfahren	S. 13
1. 2. 7.	Zirkulierende Immunkomplexe	S. 14
1. 2. 8.	Antigammaglobulinfaktoren	S. 15
1. 2. 9.	Klinischer Verlauf	S. 16
2.	Fragestellung	S. 18
3.	Patienten	S. 19
3. 1.	Retrospektive Gruppe	S. 19
3. 2.	Prospektive Gruppe	S. 19
4.	Methoden	S. 21

5.	Ergebnisse	S. 23
5. 1.	Ätiologie	S. 23
5. 2.	Biochemische Parameter	S. 26
5. 2. 1.	Bilirubin	S. 27
5. 2. 2.	GOT	S. 33
5. 2. 3.	GPT	S. 39
5. 2. 4.	Gamma-GT	S. 45
5. 2. 5.	Alkalische Phosphatase	S. 46
5. 2. 6.	TPZ	S. 47
5. 3.	Serologische Parameter	S. 48
5. 3. 1.	HAV-Marker	S. 48
5. 3. 2.	HBV-Marker	S. 48
5. 3. 3.	HNANB-Marker	S. 49
5. 4.	Immunologische Parameter	S. 50
5. 5.	Zirkulierende Immunkomplexe	S. 51
5. 6.	Antigammaglobulinfaktoren	S. 51
5. 7.	Histologie	S. 52
6.	Diskussion	S. 53
6. 1.	Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	S. 53
6. 2.	Zusammenfassung und Beantwortung der aufgeworfenen Fragen	S. 62

7.	Krankheitsverläufe	S. 67
7. 1.	Akutverlauf	S. 67
7. 2.	Chronischer Verlauf	S. 73
8.	Ausblick	S. 77

Anhang

Literaturverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AGF	- Antigammaglobulinfaktoren
AMA	- Antimitochondriale Antikörper
ANA	- Antinucleäre Antikörper
anti-HAV IgG	- Antikörper der Immunglobulinklasse G gegen Hepatitis A-Virus
anti-HAV IgM	- Antikörper der Immunglobulinklasse M gegen Hepatitis A-Virus
anti-HB _c	- Antikörper gegen Hepatitis B core-Antigen
anti-HB _s	- Antikörper gegen Hepatitis B surface-Antigen
AP	- Alkalische Phosphatase
CAH	- Chronisch aktive (aggressive) Hepatitis
CIC	- Zirkulierende Immunkomplexe
CH	- Chronische Hepatitis
CMV	-Cytomegalie-Virus
CPH	- Chronisch persistierende Hepatitis
EBV	- Epstein-Barr-Virus
ELISA	- Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FAT	- Fluoreszenzmikroskopischer Antikörpertest
Gamma-GT	- Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GOT	- Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	- Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAV	- Hepatitis A-Virus
HBV	- Hepatitis B-Virus
HB _s AG	- Hepatitis B surface Antigen

HNANB	- Hepatitis non A, non B
HS	- Herpes simplex
IFT	- Immunfluoreszenztest
KBR	- Komplement-Bindungs-Reaktion
LMA	- Lebermembran-Autoantikörper
NIH	- National Institute of Health (USA)
PTH	- Posttransfusionshepatitis
RIA	- Radio-Immuno-Assay
SMA	- Smooth-muscle-antibodies-Antikörper gegen glatte Muskulatur
TPZ	- Thromboplastinzeit
WHO	- World Health Organization

1. Einleitung

1. 1. Allgemeines

Umfangreiche Untersuchungen zahlreicher Forschergruppen in den letzten beiden Jahrzehnten haben dazu geführt, daß zur Zeit weitgehende Klarheit über Ätiologie, Pathogenese, Verlauf, Chronizität, immunologische Reaktionen, Infektiosität und Risikogruppen von Hepatitis A und Hepatitis B besteht. Auswirkungen dieser Erkenntnisse sind einerseits die dadurch mögliche, sehr strenge Überwachung von Blut und Blutprodukten im Bluttransfusionswesen, so daß Hepatitis B-Erkrankungen als Posttransfusionshepatitiden eher selten auftreten (52). Andererseits ist die Entwicklung einer passiven und aktiven Immunprophylaxe gegen Hepatitis A und Hepatitis B möglich geworden.

1. 2. Hepatitis non A, non B

1. 2. 1. Definition

Als Folge der exakten Definition der Hepatitis A und Hepatitis B durch serologische Marker wurden Virushepatitiden beschrieben, die keiner der beiden Formen zuzuordnen waren, und die unter dem Begriff "Hepatitis non A, non B" zusammengefaßt werden (die Bezeichnung Hepatitis C und Hepatitis D, die mancherorts für diese Erkrankungen gewählt wird - bei Annahme mindestens zweier unterschiedlicher Erkrankungsformen bzw. Viren (43)-, entspricht nicht den Festlegungen durch die WHO (90)). Diese Gruppe wird auch heute noch in Ermangelung exakter, kommerziell verfügbarer Testmethoden durch Ausschluß einer Hepatitis A und Hepatitis B sowie Ausschluß einer Begleithepatitis bei Infektionen mit Cytomegalievirus, Herpes-Virus und Epstein-Barr-Virus diagnostiziert (9, 73).

Nach jetzigen Erkenntnissen müssen mindestens zwei unterschiedliche Krankheitsformen bzw. Krankheitserreger angenommen werden (43).

1. 2. 2. Virusähnliche Partikel

Tierversuche mit Schimpansen (3) sowie Posttransfusionsstudien (68) haben die Existenz eines übertragbaren Agens für die Hepatitis non A, non B belegen können. Verschiedene Untersucher haben bis heute unterschiedlich große (15 - 80 mμ), virusähnliche Partikel elektronenmikroskopisch bei klinisch und histologisch gesicherter Hepatitis non A, non B, bzw. im Serum klinisch gesunder Blutspender mit erhöhten Transaminasen beschrieben (12, 15, 16, 17, 18, 24, 25, 30, 38, 41, 56, 60, 69, 70, 92, 93). Die Variabilität der Partikelmorphologie sowie die unterschiedliche Größe der Partikel ist eher verwirrend. Es ist anzunehmen, daß für diese Phänomene die unterschiedliche Materialpräparation verantwortlich zu machen ist (9). Neuere Untersuchungen am menschlichen Lebergewebe weisen darauf daß es sich eher um unspezifische Veränderungen der Hepatozyten handelt, da ähnliche Partikel auch bei nichtvirusinduzierten Erkrankungen gefunden wurden. In keinem Fall entsprachen die Partikel in menschlichen Hepatozyten denen, die bei Schimpansen gefunden wurden (65).

Die Vielzahl von unterschiedlichen Partikeln unterschiedlicher Größe und differenter Gestalt läßt eher daran zweifeln, daß sie den/oder die Erreger der Hepatitis non A, non B bzw. Teile des Virus/der Viren repräsentieren (9).

1. 2. 3. Epidemiologie

Erstbeschreibungen von Hepatitis non A, non B-Erkrankungen waren Posttransfusionshepatitiden (28, 33, 68). 80 - 95 % der heutigen PTH - Erkrankungen stellen Fälle einer Hepatitis non A, non B-Infektion dar (9). Die Angaben über sporadische Hepatitis non A, non B -Infektionen schwanken zwischen 16 und 50 % (9), wobei geographische und jahreszeitliche Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen (9, 53). Endemische Häufungen sollen bei den sporadischen Formen in Abhängigkeit von der Jahreszeit auftreten. Epidemisch ist das Auftreten einer Hepatitis non A, non B bisher einmalig in Indien beschrieben worden (48).

Als Übertragungsmodus ist aufgrund gut definierter Studien der direkte Kontakt mit Blut und/oder Serum Erkrankter anzunehmen (26, 40, 86). Der oral/fäkale Übertragungsmodus ist wenig wahrscheinlich. Endgültige Aussagen über den/die Infektionswege werden sich erst dann machen lassen, wenn ein serologisches Routineverfahren zur exakten Definition einer/mehrerer Hepatitis non A, non B - Infektion/en verfügbar sein wird.

1. 2. 4. Tiermodelle

Von verschiedenen Laboratorien konnte die Übertragbarkeit einer Hepatitis non A, non B auf Schimpansen nachgewiesen werden (3, 15, 43, 71, 92). Dabei wurden verschiedene Inocula zu verschiedenen Zeiten erfolgreich auf Schimpansen übertragen (79, 92). Die so infizierten Schimpansen zeigten nach einer entsprechenden Inkubationszeit einen Transaminasenverlauf entsprechend einer Hepatitis non A, non B. Der histologische Befund war mit der Diagnose einer Virushepatitis gut vereinbar (66). Noch nicht geklärt ist die Frage, inwieweit die als "H-strain-inocula" und "F-strain-inocula"

beschriebenen Strukturen die postulierten zwei unterschiedlichen Viren repräsentieren (76). Beide konnten im Tierversuch erfolgreich übertragen werden. Widersprüchlich sind die Ergebnisse zu Untersuchungen einer Kreuzprotektion (cross-challenge). Nur zwei Laboratorien (43, 93) konnten den erneuten Ausbruch einer Hepatitis non A, non B im Rahmen der dazu geführten Experimente eindeutig belegen. Zahlreiche andere Untersucher (15, 34, 78) fanden bei verschiedenen Tierarten (Schimpansen, Meerkatzen) keine eindeutigen Zweiterkrankungen, wobei eine Arbeitsgruppe (34) als möglich erkannte, daß das "H-strain-inoculum" das "F-strain-inoculum" beinhalten könnte, so daß hier das Nichteintreffen einer Zweitinfektion erklärt wäre.

1. 2. 5. Morphologische Befunde

Die mikroskopisch darstellbaren Veränderungen am Lebergewebe durch Infektion einer Hepatitis non A, non B weisen einige charakteristische Besonderheiten auf (14, 23, 74).

Dabei werden lichtmikroskopisch folgende Charakteristika beschrieben (nach Bianchi, 14).

1. "Nackte" azidophile Körper mit granuliertem Zytoplasma
2. Azidophile rhomboide Hepatozyten in großer Zahl
3. Vorkommen von Fett ohne anderweitige Erklärung
4. Klarzellen mit prominenten Zellgrenzen (hydropic lesions)
5. Intrasinusoidale lymphozytäre Infiltrate in Ketten
(Mononukleose-ähnlich, mit und ohne Fetteinlagerung)
6. Gequetschte, bumerang-förmige Sinusoidalzellen
7. ~~Selten~~, aber sehr charakteristisch - Nachweis einer Riesenzell-hepatitis beim Erwachsenen

8. Häufiger als bei Hepatitis B eine entzündliche Gallengangs-
läsion
9. Schwierige Differenzierung zwischen akuter und chronischer
Hepatitis
10. Häufig Übergangsstadien zwischen chronisch-persistierender
und chronisch-aggressiver Hepatitis.

Elektronenmikroskopisch sind zwei unterschiedliche Strukturen
beschrieben:

1. Virusähnliche, sphärische Partikel in Zellkernen bei den be-
reits genannten "H-strain-inocula" -Infektionen
2. Tubuläre Strukturen mit einer Doppelmembran im Zytoplasma
von Hepatozyten nach Infektion mit sogenannten "F-strain-
inocula" (76).

Widersprüchlich sind die Ergebnisse weiterer Studien an Schim-
pansen, da beide Strukturen in ein und derselben Leberbiopsie
zu unterschiedlichen Zeitpunkten gefunden und auch wäh-
rend ein und derselben Hepatitis non A, non B-Infektion beschrie-
ben wurden (34). In menschlichen Leberbiopsien wurden bisher
nur die intranucleär gelegenen Strukturen gefunden (39, 87).
Abschließend läßt sich sagen, daß bis jetzt nicht geklärt ist,
ob diese Veränderungen der Ultrastruktur der Hepatozyten Virus-
material darstellen oder nicht. Die vorliegenden Ergebnisse
lassen dies eher als unwahrscheinlich erscheinen (9).

1. 2. 6. Serologische Testverfahren

Zur Zeit existiert noch kein routinemäßig anwendbares, serologisches Testverfahren zur Identifizierung einer Hepatitis non A, non B (45). In den letzten Jahren sind von verschiedenen Forschergruppen (Arnold et al. (8), Duermeyer et al. (31), Thomas et al. (83) zwei unterschiedliche Verfahren (RIA und ELISA) angegeben worden, mit denen eine reproduzierbare Identifizierung von Hepatitis non A, non B -Seren möglich war. Zahlreiche andere Verfahren wie Methoden der Immundiffusion (20, 77, 78, 84, 85, 87, 91), Counter-Elektrophorese (78), Immunfluoreszenz-Techniken (1, 8, 47), elektronenoptische Verfahren (15, 21, 41, 60, 93), ELISA- (31) und RIA-Teste (8, 69, 83) anderer Untersucherguppen zum Nachweis von Antigenen oder Antikörpern in Hepatitis non A, non B - Seren ergaben im Rahmen einer weltweiten von der NIH kontrollierten Studie keine überzeugenden bzw. reproduzierbaren Ergebnisse (5). Trotz erfolgreicher Ansätze einiger Forschergruppen ist in den nächsten Jahren noch nicht mit der Entwicklung einer routinemäßig einsetzbaren, serologischen Verfahrensweise zur Identifizierung einer Hepatitis non A, non B zu rechnen.

1. 2. 7. Zirkulierende Immunkomplexe

Zahlreiche Untersuchungen haben sich mit zirkulierenden Immunkomplexen (circulating immune complexes = CIC) befaßt, seit diese bei Hepatitis B Infektionen nachgewiesen werden konnten (2, 6, 7, 19, 44, 46, 54, 58, 64, 82, 88, 89). Dabei sind unterschiedliche Methoden zur Anwendung gekommen (22, 42, 44, 62, 81). Routinemäßig wird die Raji - Zelltechnik eingesetzt.

Bei Hepatitis B Infektionen finden sich in hohen Prozentsätzen in der akuten Phase sowie bei chronisch - aktiver Verlaufsform CIC, in denen z.T. antigenes Material nachweisbar war. Bei den chronisch-persistierenden Verlaufsformen der Hepatitis B Infektion lassen sich selten (10 %) CIC nachweisen (Literatur bei Arnold (9), S. 226-227).

Auch bei Hepatitis non A, non B Infektionen sind Studien (29, 63, 67) zur Häufigkeit zirkulierender Immunkomplexe durchgeführt worden, seit von Dienstag et al. (29) 1979 der Verdacht geäußert worden ist, sie könnten antigenes Material enthalten. CIC fanden sich bei ca. 50 % der Patienten mit akuter Hepatitis non A, non B Infektion sowie bei ca. 70 % der Patienten mit chronischer Verlaufsform einer Hepatitis non A, non B (29). Inwieweit diese Immunkomplexe Virusmaterial als Antigen enthalten, ist noch offen und Gegenstand weiterer Untersuchungen (67).

1. 2. 8. Antigammaglobulinfaktoren

Antigammaglobulinfaktoren - AGF - ungenauer auch unter dem Begriff Rheumafaktoren zusammengefaßt - treten im Verlauf vieler Erkrankungen auf; gehäuft bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sowie niedrigtitrig bei Kollagenosen (32). Aber auch nicht-rheumatische Erkrankungen - da besonders Lebererkrankungen und Infektionskrankheiten - sind vom Auftreten dieser Immunphänomene begleitet (32). Bei kryptogenen Leber - cirrhosen werden in bis zu 50% der Fälle AGF gefunden. Sie weisen auf die Existenz von CIC hin (59). Neben den klassischen Verfahren des Waaler-Rose-Testes sowie des Latex-Testes sind in letzter Zeit weitere Verfahren erarbeitet worden (ELISA) (36,94), die technisch schwieriger durchführbar, jedoch weit sensibler und jetzt auch weitgehend standardisiert sind.

Ob AGF im Rahmen einer Hepatitis non A, non B gehäuft auftreten, und ob sie bei diesem Krankheitsbild eine Rolle spielen, ist bis jetzt unklar.

1. 2. 9. Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf einer Hepatitis non A, non B unterscheidet sich in einigen Punkten deutlich von denen einer Hepatitis A und Hepatitis B (51, 73). Die Inkubationszeit wird in großer Streubreite zwischen 2 und 26 Wochen angegeben.

In den meisten Fällen liegt sie zwischen 5 und 10 Wochen, wie dies durch den klar definierten Zeitpunkt einer Transfusion belegt werden konnte (5, 53).

Der Krankheitsbeginn wird als uncharakteristisch und wenig beeinträchtigend beschrieben und vielfach von den Patienten nicht bemerkt. Anikterische und subikterische Verlaufsformen sollen häufig sein, so daß die Erkrankung erst anläßlich einer unklaren Transaminasenerhöhung oder im Rahmen der Abklärung unklarer Cholestasezeichen erfaßt wird. Einige Verlaufsformen zeigen das Bild einer sogenannten "Rückfallhepatitis" ("relapsing hepatitis"), bei der es nach anfänglich typischem Verlauf der Erkrankung mit Normalisierung der Fermente zu plötzlich auftretenden Fermentanstiegen - besonders der Transaminasen - kommt, die dann wiederum mit Phasen normaler Fermentaktivität alternieren (9, 10, 35, 51, 57). Diese Verlaufsform weist auf den Übergang in eine chronische Hepatitis. Diese wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 36 - 50 % (13, 49, 61) angegeben und liegt damit deutlich höher als bei der Hepatitis B (5 - 10 %).

Einige Studien zeigen, daß zwischen 23 und 78 % der Patienten ein Jahr nach nachgewiesener Hepatitis non A, non B noch erhöhte Werte der ALT (Alanin-Aminotransferase) aufweisen (4).

Bei klinisch asymptomatischen Patienten konnte anhand von Leberbiopsien nachgewiesen werden, daß eine sehr blande Verlaufsform

einer Hepatitis non A, non B Infektion vorliegen muß (13, 23, 61). Bei diesen Patienten ist der chronische Virusträgerstatus durch Übertragung auf Schimpansen nachweisbar gewesen (3, 81). Neben dieser Verlaufsform einer chronischen Hepatitis non A, non B Infektion sind jedoch auch sehr aktive Verlaufsformen mit schnellem Übergang in eine Zirrhose nachgewiesen worden (9, 10, 51, 57). Die Gründe für diese sehr differenten Verläufe sind bis jetzt nicht klar. Als eine Erklärungsmöglichkeit kann die Existenz unterschiedlicher Erreger angenommen werden.

2. Fragestellung

Die vorgelegte Arbeit befaßt sich mit den klinischen, biochemischen und serologischen Befunden der Akutverläufe von Hepatitis non A, non B Infektionen. Es soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Lassen sich aus einem großen Kollektiv typische, biochemische Parameter und immunologische Befunde für die Akutphase einer Hepatitis non A, non B herausarbeiten?
2. Welcher Wert ist derzeit immunologischen Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik einer Hepatitis non A, non B beizumessen?
3. Lassen sich aus dem Verhalten der untersuchten Parameter der Akutphase Hinweise auf eine chronische Verlaufsform erkennen?
4. Läßt sich aus dem vorliegenden Material die hohe Inzidenz einer chronischen Verlaufsform belegen (prospektiv untersuchte Fälle)?
5. Lassen sich aus den Charakteristika der prospektiv untersuchten Fälle im Vergleich zu den retrospektiv untersuchten Fällen allgemeingültige Aussagen für die einzelnen Gruppen ableiten?
6. Lassen sich anhand der erhobenen Befunde allgemeingültige Aussagen zur Ätiologie einer Hepatitis non A, non B machen?

3. Patienten

Untersucht werden die Befunde von 61 Patienten (21 Frauen, 40 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 43.1 ± 16.1 Jahren (Frauen = 44.1 ± 19.8 Jahre; Männer = 42.8 ± 13.9 Jahre) mit gesicherter Hepatitis non A, non B Infektion.

Das gesamte Patienten-Kollektiv umfaßt zwei Gruppen:

1. Patienten, die retrospektiv untersucht wurden.
2. Patienten, die prospektiv untersucht wurden.

3. 1. Retrospektiv untersuchte Patienten

Die 35 retrospektiv untersuchten Patienten mit einem Durchschnittsalter von 42 ± 19 Jahren (14 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 41.8 ± 22.8 Jahren; 21 Männer mit einem Durchschnittsalter von 42.2 ± 16.3 Jahren) entstammen der Hepatitis - Station des Klinikums für Innere Medizin, Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Straße, Bremen.

3. 2. Prospektiv untersuchte Patienten

Die 26 prospektiv untersuchten Patienten mit einem Durchschnittsalter von 44.9 ± 10.9 Jahren (7 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 48.8 ± 11.8 Jahren, 19 Männer mit einem Durchschnittsalter von 41.2 ± 13.9 Jahren) entstammen der Hepatitis - Station des Klinikums für Innere Medizin, Zentralkrankenhaus St.-Jürgen-Straße, Bremen (10 Fälle) sowie einer Posttransfusionsstudie (16 Fälle) nach cardiochirurgischen Eingriffen aus dem Universitätsklinikum Charlottenburg, Berlin.

Der Weg, Kollektive prospektiv und retrospektiv zu untersuchen,

wurde bewußt gewählt, um anhand größerer Fallzahlen einer definierten Hepatitis non A, non B Infektion zu den oben genannten Fragen Stellung nehmen zu können. Dabei ergeben sich insofern methodische Schwierigkeiten, als nur die prospektiv untersuchten Fälle einer PTH eine homogene Gruppe darstellen. Die retrospektiv analysierten Fälle - insbesondere bei einer sporadischen Form der Hepatitis non A, non B Infektion - können nur anhand der Daten analysiert werden, die nach Klinikaufnahme gewonnen wurden. Diese erfolgt jedoch nicht immer im gleichen Stadium der Infektion, sondern nach ambulant gestellter Verdachtsdiagnose einer Hepatitis. In jedem Fall wurde jedoch anhand der Anamnese, der typischen Klinik sowie der umfangreichen biochemischen, serologischen und teilweise bioptischen Befunde die Diagnose einer Hepatitis non A, non B gestellt.

4. Methoden

Folgende Methoden sind zur Bestimmung der einzelnen Parameter zur Anwendung gekommen.

Bilirubin, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Gerinnungsparameter wurden unter Verwendung kommerzieller Standard-Testmethoden bestimmt.

Epstein-Barr-Virus (EBV)	-	IFT
Cytomegalie-Virus (CMV)	-	KBR
Herpes-Simplex-Virus (HS)	-	KBR
HB _s AG	-	RIA
anti-HAV IgG	-	RIA
anti-HAV IgM	-	RIA

Kommerzielle Test-Kits der Firmen Abott und Organon

Hepatitis non A, non B	-	RIA
------------------------	---	-----

Eigenes Testsystem (Arnold et al.)

Antigamma-Globulinfaktoren

- Waaler-Rose-Test in der Modifikation nach Swartz und Schlossmann
- Latex - Test - Kommerzielle Latex-Schnelltests
- ELISA (Fink et al.)

Antinucleäre Antikörper(ANA)	-	FAT
Antimitochondriale Antikörper (AMA)-		FAT
Lebermembran - Antikörper (LMA)	-	FAT
smooth-muscle-antibodies (SMA)	-	FAT

(FAT = Fluoreszierende Antikörper - Technik mit selbstgereinig-
ten Konjugaten)

Zirkulierende Immunkomplexe (CIC) - Raji-Zelltechnik

(Hütteroth et al. (46))

Mittelwerte wurden als arithmetische Mittelwerte errechnet.

Die Standardabweichung wurde in üblicher Weise gefunden.

5. Ergebnisse

5. 1. Ätiologie

Die Ätiologie der Hepatitis non A, non B Infektion der 16 prospektiv untersuchten Patienten nach cardiochirurgischen Eingriffen muß als Posttransfusionshepatitis (PTH) gedeutet werden.

Alle Patienten erlitten ihre Infektion 30 - 80 Tage nach der Operation.

In der Gruppe der restlichen 10 prospektiv untersuchten Patienten finden sich 2 weitere PTH-Fälle, 3 Fälle mit Drogenabusus, 1 Fall mit Auslandsaufenthalt; bei 4 Patienten findet sich eine leere Anamnese.

Abbildung 1 stellt die Verteilung der prospektiv untersuchten Fälle nach ätiologischen Gesichtspunkten graphisch dar.

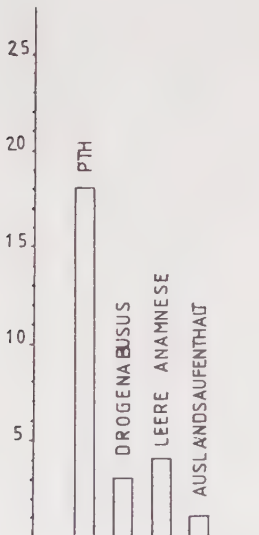


Abb. 1

Die 35 retrospektiv untersuchten Fälle lassen sich folgenden Gruppen zuordnen:

- Gruppe 1 : 10 Fälle einer PTH
Gruppe 2 : 8 Fälle mit Drogenabusus
Gruppe 3 : 9 Fälle mit leerer Anamnese
Gruppe 4 : 4 Fälle mit Auslandsaufenthalt
Gruppe 5 : 4 Fälle mit der Möglichkeit, eine
Virus-Inkorporation zu erleiden
(zweimal enger Kontakt mit Hepatitis-
kranken in einer Wohngemeinschaft,
Tätigkeit als Augenoptikerin,
Zustand nach Hauttransplantation)

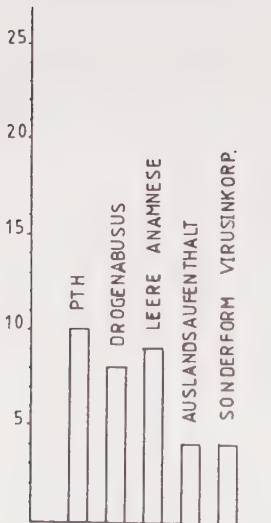


Abbildung 2 stellt die Verteilung der retrospektiv untersuchten Fälle nach ätiologischen Gesichtspunkten dar.

Abb. 2

Somit läßt sich für das Gesamtkollektiv von 61 Patienten folgende Zuordnung vornehmen:

- Gruppe 1 : 28 Fälle einer PTH
- Gruppe 2 : 11 Fälle mit Drogenabusus
- Gruppe 3 : 13 Fälle mit leerer Anamnese
- Gruppe 4 : 5 Fälle mit Auslandsaufenthalt
- Gruppe 5 : 4 Fälle mit Sonderform einer Hepatitis-
Aquirierung

Abbildung 3 stellt die Verteilung des Gesamtkollektivs nach ätiologischen Gesichtspunkten graphisch dar.

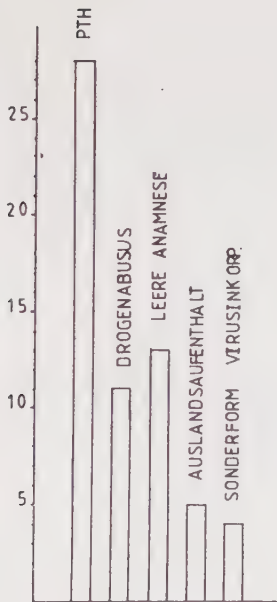


Abb.3

Prozentual gesehen ergibt sich folgende Verteilung:

Gruppe 1 = 28 Fälle = 45.90 %

Gruppe 2 = 11 Fälle = 18.03 %

Gruppe 3 = 13 Fälle = 21.31 %

Gruppe 4 = 5 Fälle = 8.19 %

Gruppe 5 = 4 Fälle = 6.56 %

Gesamtkollektiv = 61 Fälle = 100.00 %

5.2. Biochemische Parameter

Die biochemischen Parameter werden entsprechend der in 5. 1. vorgenommenen Gruppenaufteilung untersucht und verglichen. Dabei werden einerseits die Maximalwerte verglichen, andererseits zur Verlaufsbeobachtung die Kontrollwerte im zeitlichen Verlauf (ca. 7 Tage Abstand zwischen den einzelnen Registrierungen) erfaßt.

Die Einzelergebnisse werden im Folgenden tabellarisch und zur besseren Übersicht auch graphisch dargestellt.

5. 2. 1. Bilirubin

Der Maximalwert des Gesamtkollektivs betrug:

$$\bar{x} = 5.98 (\pm 5.89) \text{ mg\%}$$

Die Kontrollwerte im zeitlichen Verlauf ergaben folgende Werte:

1. Woche	$\bar{x} = 5.51 (\pm 5.38) \text{ mg\%}$
2. "	$\bar{x} = 3.36 (\pm 3.60) \text{ mg\%}$
3. "	$\bar{x} = 1.99 (\pm 1.55) \text{ mg\%}$
4. "	$\bar{x} = 1.55 (\pm 1.08) \text{ mg\%}$
5. "	$\bar{x} = 0.94 (\pm 0.94) \text{ mg\%}$
6. "	$\bar{x} = 0.87 (\pm 0.39) \text{ mg\%}$

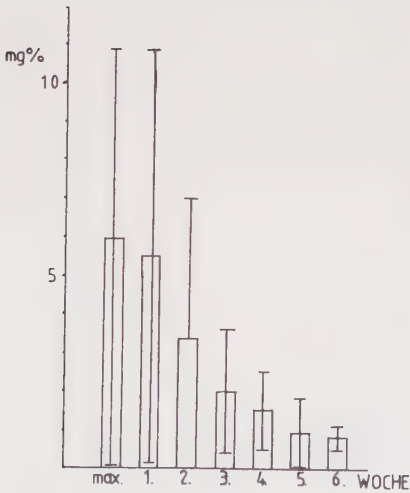


Abb. 4

In der Gruppe 1 - PTH-Fälle - ergaben sich folgende Werte:

Maximalwert	$\bar{x}$	=	3.58	(	$\pm$	3.44)	mg%
1. Woche	$\bar{x}$	=	3.47	(	$\pm$	3.63)	mg%
2. "	$\bar{x}$	=	2.34	(	$\pm$	2.28)	mg%
3. "	$\bar{x}$	=	1.84	(	$\pm$	1.50)	mg%
4. "	$\bar{x}$	=	1.39	(	$\pm$	1.17)	mg%
5. "	$\bar{x}$	=	1.43	(	$\pm$	0.89)	mg%
6. "	$\bar{x}$	=	0.87	(	$\pm$	0.36)	mg%

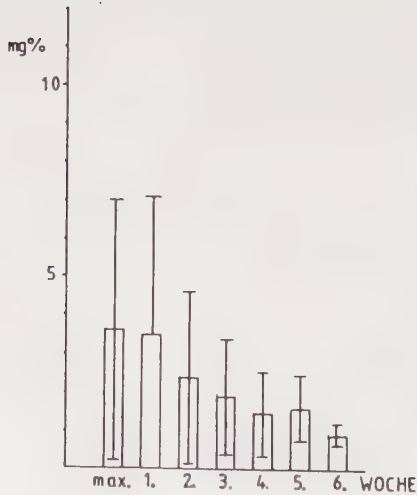


Abb.5

Für die Gruppe 2 - Drogenabusus - ergibt sich folgende Verteilung:

Maximalwert	$\bar{x} = 6.13 \quad (+ \quad 7.33) \text{ mg\%}$
1. Woche	$\bar{x} = 6.06 \quad (+ \quad 7.39) \text{ mg\%}$
2. Woche	$\bar{x} = 2.01 \quad (+ \quad 1.62) \text{ mg\%}$
3. Woche	$\bar{x} = 1.38 \quad (+ \quad 0.98) \text{ mg\%}$
4. Woche	$\bar{x} = 1.16 \quad (+ \quad 0.87) \text{ mg\%}$

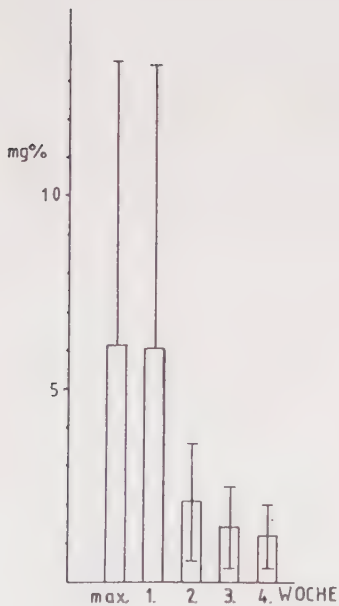


Abb. 6

Für die Gruppe 3 - leere Anamnese - zeigt sich folgendes Bild:

Maximalwert	$\bar{x}$	=	9.45	($\pm$ 6.91)	mg%
1. Woche	$\bar{x}$	=	7.97	($\pm$ 5.42)	mg%
2. Woche	$\bar{x}$	=	6.32	($\pm$ 6.00)	mg%
3. Woche	$\bar{x}$	=	4.26	($\pm$ 6.10)	mg%
4. Woche	$\bar{x}$	=	4.06	($\pm$ 6.62)	mg%

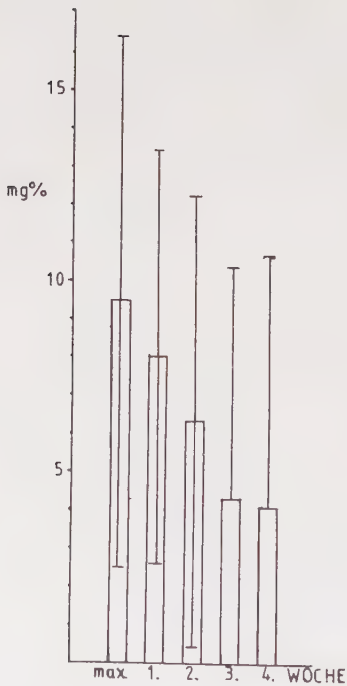


Abb.7

In der Gruppe 4 - Auslandsaufenthalt - ergibt sich folgende Verteilung:

Maximalwert	$\bar{x}$	=	8.55	(	$\pm$	7.00	)	mg%
1. Woche	$\bar{x}$	=	7.58	(	$\pm$	6.23	)	mg%
2. Woche	$\bar{x}$	=	6.51	(	$\pm$	6.17	)	mg%
3. Woche	$\bar{x}$	=	3.15	(	$\pm$	2.80	)	mg%
4. Woche	$\bar{x}$	=	2.89	(	$\pm$	0.98	)	mg%

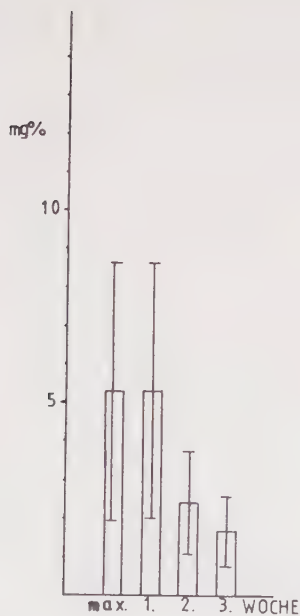


Abb. 8

In der Gruppe 5 - Sonderform der Inkorporation - ergeben sich folgende Werte:

Maximalwerte $\bar{x} = 5.28 \quad (\pm 3.37) \text{ mg\%}$

1. Woche $\bar{x} = 5.28 \quad (\pm 3.37) \text{ mg\%}$

2. Woche $\bar{x} = 2.41 \quad (\pm 1.33) \text{ mg\%}$

3. Woche $\bar{x} = 1.65 \quad (\pm 0.94) \text{ mg\%}$

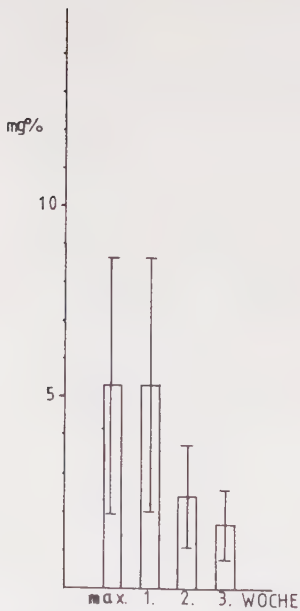


Abb.9

5. 2. 2. GOT

Gesamtkollektiv - 61 Fälle

Maximalwert	$\bar{x}$	=	300 ($\pm$ 199)	U/1
1. Woche	$\bar{x}$	=	247 ($\pm$ 193)	U/1
2. Woche	$\bar{x}$	=	183 ($\pm$ 165)	U/1
3. Woche	$\bar{x}$	=	158 ($\pm$ 176)	U/1
4. Woche	$\bar{x}$	=	128 ($\pm$ 133)	U/1
5. Woche	$\bar{x}$	=	128 ($\pm$ 123)	U/1
6. Woche	$\bar{x}$	=	87 ($\pm$ 114)	U/1

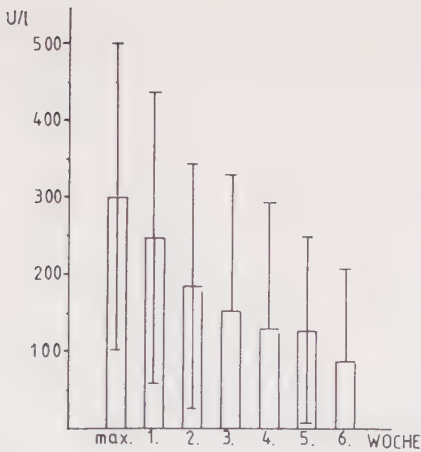


Abb.10

Gruppe 1 - 28 Fälle - PTH

Maximalwert	$\bar{x}$	=	268	(	$\pm$	140	)	U/l
1. Woche	$\bar{x}$	=	209	(	$\pm$	149	)	U/l
2. Woche	$\bar{x}$	=	189	(	$\pm$	133	)	U/l
3. Woche	$\bar{x}$	=	145	(	$\pm$	118	)	U/l
4. Woche	$\bar{x}$	=	130	(	$\pm$	112	)	U/l

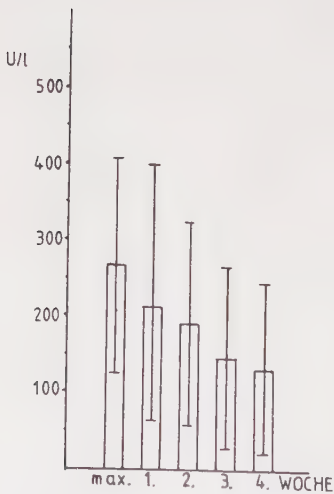


Abb.11

Gruppe 2 - 11 Fälle - Drogenabusus

Maximalwert $\bar{x} = 256 \quad (\pm 184) \text{ U/l}$

1. Woche $\bar{x} = 191 \quad (\pm 143) \text{ U/l}$

2. Woche $\bar{x} = 94 \quad (\pm 122) \text{ U/l}$

3. Woche $\bar{x} = 113 \quad (\pm 222) \text{ U/l}$

4. Woche $\bar{x} = 32 \quad (\pm 1) \text{ U/l}$

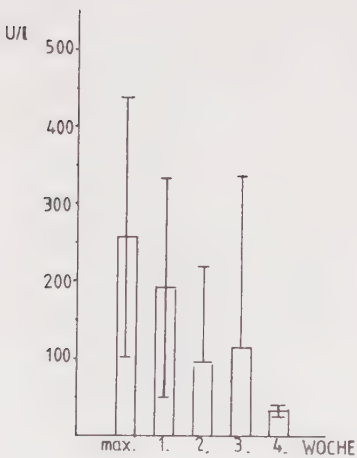


Abb. 12

Gruppe 3 - 13 Fälle - leere Anamnese

Maximalwert	$\bar{x}$	=	343	(	$\pm$	228	)	U/1
1. Woche	$\bar{x}$	=	309	(	$\pm$	201	)	U/1
2. Woche	$\bar{x}$	=	238	(	$\pm$	218	)	U/1
3. Woche	$\bar{x}$	=	193	(	$\pm$	239	)	U/1
4. Woche	$\bar{x}$	=	132	(	$\pm$	211	)	U/1

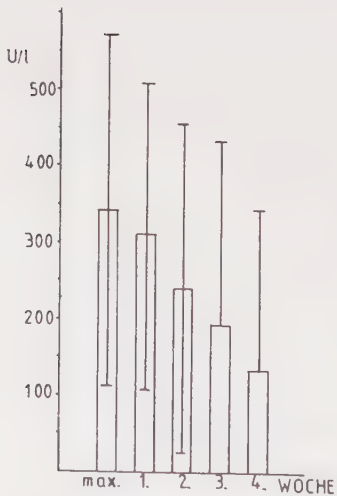


Abb. 13

Gruppe 4 - 5 Fälle - Auslandsaufenthalt

Maximalwert	$\bar{x} = 518$	($\pm$ 365)	U/1
1. Woche	$\bar{x} = 430$	($\pm$ 399)	U/1
2. Woche	$\bar{x} = 276$	($\pm$ 250)	U/1
3. Woche	$\bar{x} = 215$	($\pm$ 245)	U/1
4. Woche	$\bar{x} = 197$	($\pm$ 159)	U/1

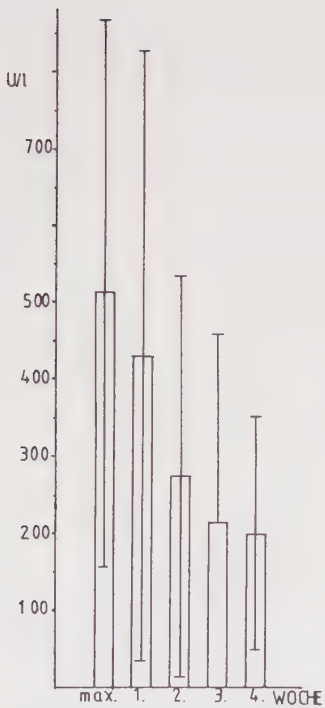


Abb.14

Gruppe 5 - 4 Fälle - Sonderform der Inkorporation

Maximalwert	$\bar{x}$	=	232	(	$\pm$	97	)	U/l
1. Woche	$\bar{x}$	=	155	(	$\pm$	90	)	U/l
2. Woche	$\bar{x}$	=	108	(	$\pm$	76	)	U/l
3. Woche	$\bar{x}$	=	138	(	$\pm$	186	)	U/l
4. Woche	$\bar{x}$	=	65	(	$\pm$	60	)	U/l

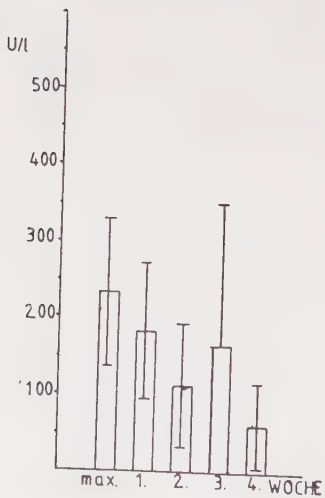


Abb. 15

5. 2. 3. GPT

Gesamtkollektiv - 61 Fälle

Maximalwert	$\bar{x}$	=	547	(	$\pm$	363	)	U/l
1. Woche	$\bar{x}$	=	450	(	$\pm$	342	)	U/l
2. Woche	$\bar{x}$	=	334	(	$\pm$	253	)	U/l
3. Woche	$\bar{x}$	=	293	(	$\pm$	315	)	U/l
4. Woche	$\bar{x}$	=	227	(	$\pm$	199	)	U/l
5. Woche	$\bar{x}$	=	248	(	$\pm$	191	)	U/l
6. Woche	$\bar{x}$	=	174	(	$\pm$	153	)	U/l

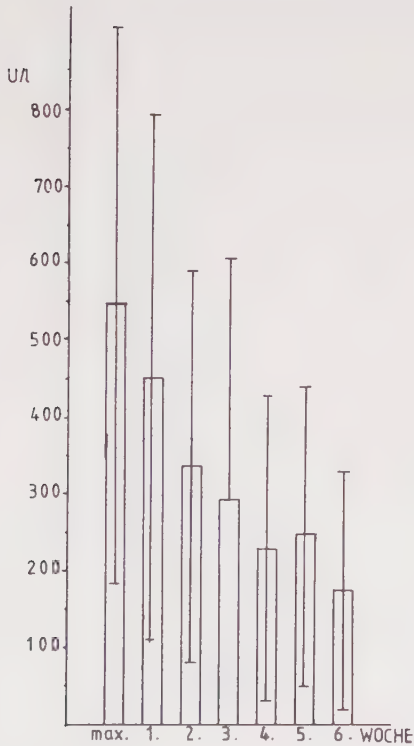


Abb.16

Gruppe 1 - 28 Fälle - PTH

Maximalwert	$\bar{x}$	=	409	(	<u>+</u>	185	)	U/l
1. Woche	$\bar{x}$	=	323	(	<u>+</u>	206	)	U/l
2. Woche	$\bar{x}$	=	275	(	<u>+</u>	169	)	U/l
3. Woche	$\bar{x}$	=	239	(	<u>+</u>	164	)	U/l
4. Woche	$\bar{x}$	=	223	(	<u>+</u>	173	)	U/l

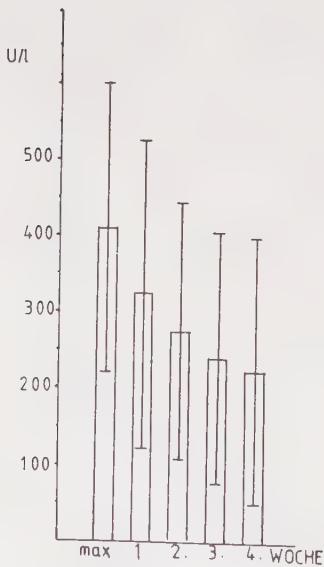


Abb.17

Gruppe 2 - 11 Fälle - Drogenabusus

Maximalwert	$\bar{x} = 622$	(± 492)	U/l
1. Woche	$\bar{x} = 521$	(± 360)	U/l
2. Woche	$\bar{x} = 285$	(± 328)	U/l
3. Woche	$\bar{x} = 308$	(± 543)	U/l
4. Woche	$\bar{x} = 215$	(± 146)	U/l

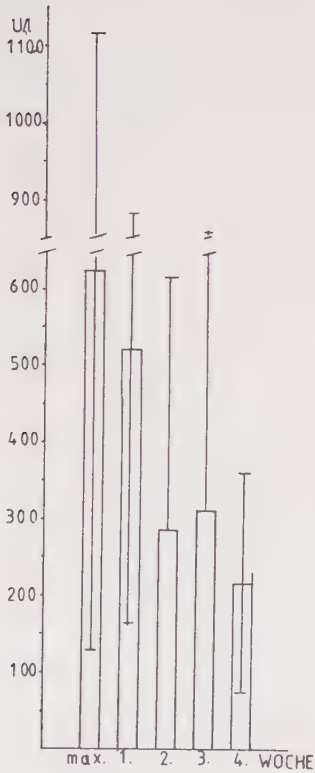


Abb.18

Gruppe 3 - 13 Fälle - leere Anamnese

Maximalwert	$\bar{x} = 690$	(± 426)	U/1
1. Woche	$\bar{x} = 631$	(± 433)	U/1
2. Woche	$\bar{x} = 483$	(± 286)	U/1
3. Woche	$\bar{x} = 352$	(± 334)	U/1
4. Woche	$\bar{x} = 223$	(± 286)	U/1

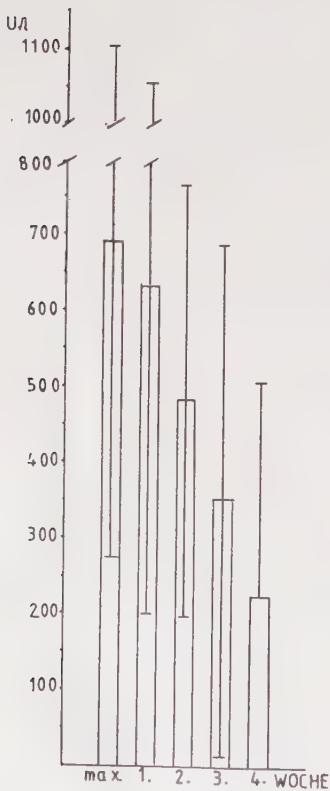


Abb.19

Gruppe 4 - 5 Fälle - Auslandsaufenthalt

Maximalwert	$\bar{x}$	=	858	(	$\pm$	414	)	U/l
1. Woche	$\bar{x}$	=	645	(	$\pm$	480	)	U/l
2. Woche	$\bar{x}$	=	400	(	$\pm$	342	)	U/l
3. Woche	$\bar{x}$	=	431	(	$\pm$	465	)	U/l
4. Woche	$\bar{x}$	=	280	(	$\pm$	188	)	U/l

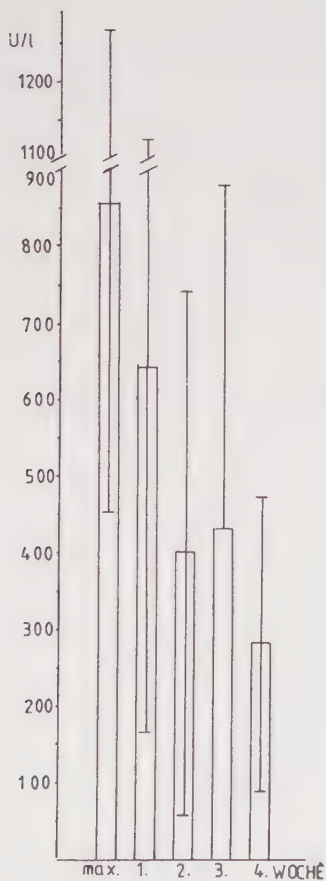


Abb. 20

Gruppe 5 - 4 Fälle - Sonderform der Inkorporation

Maximalwert	$\bar{x}$	=	454	($\pm$ 325)	U/l
1. Woche	$\bar{x}$	=	318	($\pm$ 283)	U/l
2. Woche	$\bar{x}$	=	300	($\pm$ 175)	U/l
3. Woche	$\bar{x}$	=	331	($\pm$ 346)	U/l
4. Woche	$\bar{x}$	=	267	($\pm$ 303)	U/l

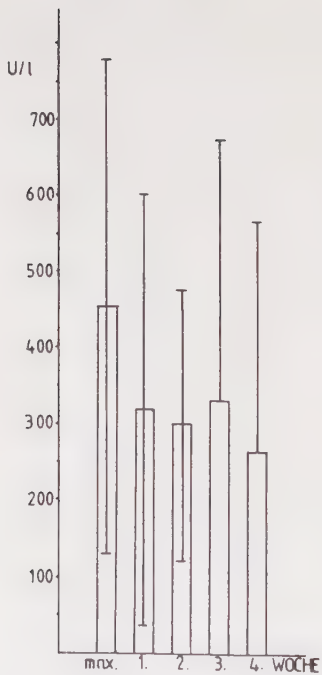


Abb. 21

5. 2. 4. Gamma - GT

Für die Gamma-GT (gleiches gilt auch für die Alkalische Phosphatase - 5. 2. 5.) lassen sich aufgrund der wesentlich selteneren Bestimmungen (insbesondere bei den retrospektiv erfaßten Fällen) jeweils nur die Maximalwerte angeben.

<u>Gesamtkollektiv</u> - 61 Fälle	$\bar{x} = 191 (+ 142)$ U/l
Gruppe 1 - 28 Fälle - <u>PTH</u>	$\bar{x} = 258 (+ 157)$ U/l
Gruppe 2 - 11 Fälle - <u>Drogenabusus</u>	$\bar{x} = 98 (+ 82)$ U/l
Gruppe 3 - 13 Fälle - <u>leere Anamnese</u>	$\bar{x} = 175 (+ 106)$ U/l
Gruppe 4 - 5 Fälle - <u>Auslandsaufent-</u> <u>halt</u>	$\bar{x} = 161 (+ 123)$ U/l
Gruppe 5 - 4 Fälle - <u>Sonderform der</u> <u>Inkorporation</u>	$\bar{x} = 116 (+ 55)$ U/l

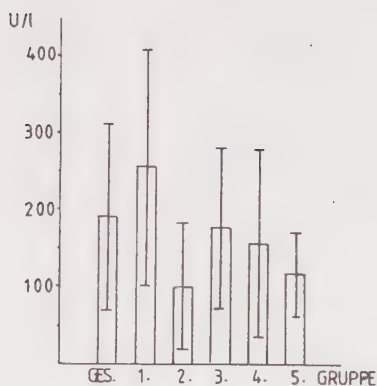


Abb. 22

5. 2. 5. Alkalische Phosphatase

Auch für die Alkalische Phosphatase lassen sich nur Maximalwerte angeben (s. 5. 2. 4.).

<u>Gesamtkollektiv</u> - 61 Fälle	$\bar{x}$ = 360 ($\pm$ 224) U/l
Gruppe 1 - 28 Fälle - <u>PTH</u>	$\bar{x}$ = 379 ($\pm$ 279) U/l
Gruppe 2 - 11 Fälle - <u>Drogenabusus</u>	$\bar{x}$ = 274 ($\pm$ 146) U/l
Gruppe 3 - 13 Fälle - <u>leere Anamnese</u>	$\bar{x}$ = 425 ($\pm$ 190) U/l
Gruppe 4 - 5 Fälle - <u>Auslandsaufenthalt</u>	$\bar{x}$ = 314 ($\pm$ 150) U/l
Gruppe 5 - 4 Fälle - <u>Sonderform der Inkorporation</u>	$\bar{x}$ = 316 ($\pm$ 93) U/l

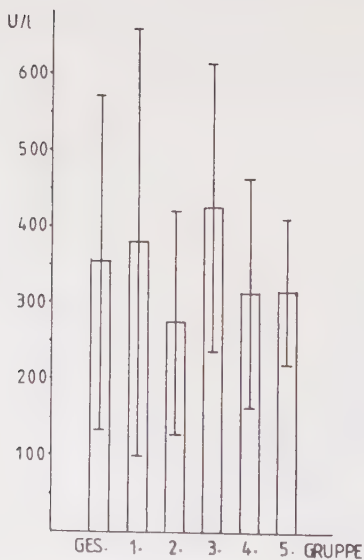


Abb. 23

5. 2. 6. TPZ

Hinsichtlich des Verhaltens der TPZ wurden die Daten von 43 Fällen ausgewertet, wobei 10 der prospektiv untersuchten Gruppe entstammen und 33 der retrospektiv untersuchten Gruppe angehören. Bei 31 Fällen lag der TPZ-Wert - z.T. auch bei Mehrfachbestimmungen im Bereich zwischen 75 und 100 % (sogeannter Normalbereich). Bei 12 Fällen lag der Wert unter 75 % und war damit pathologisch. Ein Absinken des TPZ-Wertes unter den kritischen Wert von 40 % war in keinem der Fälle zu registrieren.

5. 3. Serologische Parameter

Entsprechend der Definition einer Hepatitis non A, non B - Infektion wurden Fälle mit erkennbaren Titerveränderungen von EBV, CMV und HS nicht in das untersuchte Kollektiv aufgenommen.

5. 3. 1. HAV-Marker

Bei allen 61 untersuchten Fällen war anti-HAV-IgM (als Marker der akuten HAV-Infektion) nicht nachweisbar.

Anti-HAV-IgG (als Marker einer früher durchgemachten HAV-Infektion) fanden sich bei 27 Fällen entsprechend 44.3 %.

5. 3. 2. HBV-Marker

Die Marker einer abgelaufenen Hepatitis-B-Infektion waren bei 15 Fällen entsprechend 24.6 % nachweisbar. Dabei fanden sich bei 3 Patienten neben dem positiv nachweisbaren anti-HB_c ein Nachweis von HB_sAG. Alle 3 Patienten weisen von der Vorgeschichte her eine durchgemachte Hepatitis B auf. Die entsprechenden Marker waren vor der jetzigen Erkrankung nachweisbar. Diese Patienten müssen als chronische Virusträger einer HBV-Infektion eingeordnet werden. Bei ihnen ist nach den klinischen und serologischen Daten eine Doppelinfektion abgelaufen. Ein akuter Schub einer chronischen HBV-Infektion lag nach allen verfügbaren Daten nicht vor.

5. 3. 3. Hepatitis non A, non B - Marker

Von 27 Patienten wurden Seren mit dem Arnold et al. angegebenen Testsystem (RIA) untersucht. Bei 11 Seren fand sich ein positiver Ausfall, d.h. eine auch serologisch gesicherte Hepatitis non A, non B. Prozentual gesehen entsprechen die 11 positiven Proben einer Rate von 40,8 % aller untersuchten Seren.

5. 4. Immunologische Parameter

Immunologische Parameter wurden vorwiegend in der Gruppe der prospektiv untersuchten Fälle bestimmt.

Im Einzelnen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt, die zu den Ergebnissen der Tabelle 1 führten:

	n	+	Ø
ANA	28	1 x (+)	27
AMA	30	-	30
LMA	25	-	25
SMA	17	3	14

Tabelle 1

5. 5. Zirkulierende Immunkomplexe

Bei 24 Patienten konnten einmalig CIC im Rahmen der vorgelegten Arbeit bestimmt werden. Dabei fand sich bei 13 ein positiver Nachweis, 11 Seren waren negativ für CIC. Bei 3 der CIC-positiven Patienten entwickelte sich eine chronische Hepatitis. Ein Patient ohne nachweisbare CIC entwickelte später eine CPH.

5. 6. Antigammaglobulinfaktoren

Rheumafaktoren (Waalser-Rose-Test und Latex-Test) wurden bei 59 Patienten bestimmt. Dabei fand sich der Waalser-Rose-Test 3 mal positiv, der Latex-Test 7 mal schwach positiv bis eindeutig positiv. In dieser Größenordnung zeigt die Hepatitis non A, non B keine höhere Inzidenz von Rheumafaktoren als andere Hepatitiden bzw. Viruserkrankungen.

Die Antigammaglobulinfaktoren mit dem beschriebenen empfindlichen Testverfahren (ELISA) konnten in 26 Fällen bestimmt werden. In 3 Fällen waren AGF nachweisbar, 23 Seren waren ohne Nachweis von AGF. In nur einem Fall war gleichzeitig auch der Ausfall der Bestimmung der CIC positiv.

5. 7. Histologie

Von rund einem Drittel der untersuchten Patienten (21 von 61 Fällen) konnten histologische Untersuchungen von Leberpunktaten ausgewertet werden (8 aus der retrospektiven Gruppe, 13 aus der prospektiven Gruppe). Dabei wurde in 19 Fällen die eindeutige Diagnose einer Virushepatitis - in unterschiedlichen Stadien, zumeist der mittleren und späten Phase - gestellt. Einmal wurde ein weitgehend unauffälliger Befund beschrieben. Bei einem weiteren Patienten wurde die Diagnose einer "toxischen Hepatose" geäußert.

Bei den hier untersuchten 21 Patienten konnte im weiteren Verlauf - sei es durch kontinuierliche Beobachtung im Rahmen der prospektiven Überwachung, sei es im Rahmen eines erneuten stationären Krankenhausaufenthaltes in der retrospektiv analysierten Gruppe - eine zweite Biopsie gewonnen werden. Dabei ergab sich bei 8 Patienten eine chronische Hepatitis - mit hin bei mehr als einem Drittel der histologisch überwachten bzw. diagnostizierten Fälle. Vier Fälle erwiesen sich als CAH, vier waren als CPH einzuordnen.

Jeweils 4 Fälle entstammen den retrospektiv untersuchten 8 Patienten sowie aus den 13 prospektiv überwachten Patienten.

6. Diskussion

6. 1. Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der neueren Literatur

Nach Alter und Geschlecht waren die retrospektiv und prospektiv untersuchte Gruppe der in der Arbeit untersuchten 61 Patienten mit definierter Hepatitis non A, non B vergleichbar.

Nach ätiologischen Gesichtspunkten lassen sich zwei Gruppierungen abgrenzen:

1. Solche Erkrankungen mit Inkorporation des infektiösen Agens (PTH, Drogenabusus, andere Formen)
2. Solche Erkrankungen mit sporadischer Genese (Auslandsaufenthalt, "leere" Anamnese)

Eine scharfe Trennung beider Gruppierungen ist jedoch nicht möglich, da sich hinter Erkrankungen mit "leerer" Anamnese sicher auch solche mit Virusinkorporation verbergen können (z.B. nicht zugegebener Drogenabusus, nicht erinnerliche ärztliche/zahnärztliche Behandlungen, möglicherweise auch Akupunktur-Behandlungen). Der Anteil der Fälle mit Inkorporation des infektiösen Agens mit mindestens 67,2 % der Fälle weist auf die Bedeutung der parenteralen Infektionskette hin. Demgegenüber weist Liehr et al. in einer 1981/82 geführten Studie mit 146 Erkrankungsfällen auf die Bedeutung des nicht-parenteralen Infektionsweges hin. In nur 31 wurde eine PTH beobachtet. Bei 19 % war die Erkrankung zeitlich mit der Einreise in bekannte Epidemiegebiete oder in Mittelmeerländer in Verbindung zu bringen. In der gleichen Studie

zeichnen sich Hinweise auf saisonale Häufungen und Zeichen eines endemischen Verlaufes ab (53).

Vergleicht man die biochemischen Parameter der beiden Gruppierungen, sind deutliche Unterschiede erkennbar. So ist der absolute Anstieg des Bilirubin sowie die nachfolgende Normalisierung der Werte - Gleiches gilt auch für GOT und GPT - für die Gruppierung 1 deutlich geringer und entsprechend schneller. In der Gruppierung 2 finden sich - ähnlich einer HBV-Infektion - höhere absolute Anstiege von Bilirubin und Transaminasen mit verzögert ablaufender Normalisierung der Werte. Dieses Verhalten der biochemischen Parameter bei unterschiedlicher Genese der Erkrankung ist als weiterer Hinweis auf das Vorhandensein unterschiedlicher Erreger einer Hepatitis non A, non B zu werten. In der neueren Literatur finden sich unter diesem Gesichtspunkt bisher keine vergleichbaren Ergebnisse. Hier sollten weitere Vergleichsuntersuchungen an möglichst großen Kollektiven durchgeführt werden.

Eine Ausnahme bildet allerdings innerhalb der Gruppierung 1 die Gruppe der Patienten mit Drogenabusus. Hier finden sich deutlich höhere Maximalwerte sowie im zeitlichen Verlauf anfänglich deutlich erhöhte Werte für Bilirubin und Transaminasen, die sich im weiteren Verlauf jedoch entsprechend der Gruppierung 1 normalisieren. Bei dieser Gruppe müssen hepatische Vorschädigungen (toxisch bedingt durch den Drogenabusus, Doppelinfektionen bei durchgemachter HBV-Infektion) zur Erklärung der Abweichung herangezogen werden. Offensichtlich liegt eine ausgeprägte Schädigung der Hepatozyten nach Virusreplika-

tion vor.

Hinsichtlich der Parameter der Cholestase - Gamma-GT, AP - verhielten sich beide Gruppierungen nicht different. Am größten ist der Fermentanstieg in der Gruppe der PTH-Fälle, am geringsten in der Gruppe mit Drogenabusus.

Offensichtlich ist die zytotoxische Schädigung (bei toxischer Vorschädigung der Leber) in dieser Gruppe führend. Die mehr cholestatischen Verlaufsformen einer Hepatitis non A, non B sind bei den PTH-Fällen führend. Beide Gruppen sind der Gruppierung 1 zugerechnet, so daß bei gleichem Infektionsmodus unterschiedliche Verlaufsformen möglich sind.

Die A. P. stellt das am wenigsten empfindlich reagierende Ferment einer Hepatitis non A, non B dar. Sie hat zur Charakterisierung der Akutphase einer Hepatitis non A, non B die geringste Bedeutung. Die größte Differenz der Maximalwerte findet sich zwischen den Gruppen 2 und 3.

Wesentliche Unterschiede im Verhalten der Parameter einer Cholestase (Gamm-GT, AP) lassen sich im Hinblick auf einen unterschiedlichen Infektionsweg (entsprechend unterschiedlichen, hypothetischen Erregern einer Hepatitis non A, non B) nicht erkennen.

Hinsichtlich der Gerinnungsparameter als Ausdruck der Lebersyntheseleistung fanden sich nur bei 27,9 % (12 von 43 untersuchten Patienten) ein pathologischer Ausfall bei Bestimmung des TPZ-Wertes. Kritische Werte unter 40 % wurden nicht registriert. Anzunehmende Leberanschädigungen in bestimmten Gruppen - z.B. mit Drogenabusus - ließen jedoch keine höhere Inzidenz von pathologisch erniedrigten TPZ-Werten gegenüber anderen

Gruppen bzw. dem Gesamtkollektiv erkennen.

Die nachweisbaren Veränderungen der biochemischen Parameter lassen keine typischen Verlaufsmuster der Akutphase einer Hepatitis non A, non B erkennen. Die Einzelverläufe zeigen für das Bilirubin eine Häufung von Fällen mit nur geringem Anstieg und bestätigen damit die bisher beschriebenen Angaben (4). Daneben sind jedoch auch Einzelverläufe mit z.T. extremem Bilirubinanstieg (mit Maximalwerten über 20 mg%) zu registrieren gewesen. Gleiches trifft auch auf die Erhöhung der Transaminasen zu. Eine Konkordanz von Veränderungen der Bilirubinwerte, der Transaminasen sowie der Parameter einer Cholestase läßt sich anhand der untersuchten Krankheitsverläufe nicht erkennen. Die Einzelverläufe zeigen ein außerordentlich variables Bild vom Ausmaß der pathologischen Veränderungen biochemischer Parameter in der Akutphase einer Hepatitis non A, non B. Es wurden sehr unterschiedliche Einzelverläufe registriert (siehe hierzu die Darstellung unterschiedlicher Einzelverläufe Kapitel 7. 1.). Allerdings läßt sich im Vergleich zu Hepatitis A und Hepatitis B eine Tendenz zu eher moderaten Verläufen bestätigen (9).

Biochemische Parameter - insbesondere Bilirubin und Transaminasen - stellen in ihrer Verlaufsbeobachtung nach wie vor ein schnelles, stets verfügbares diagnostisches Hilfsmittel zur weiteren Klassifizierung von Hepatitis-Erkrankungen dar, wobei eine Erhöhung der Transaminasen von mehr als 12 Wochen als wichtigster Hinweis auf eine "chronische" Verlaufsform angesehen werden muß.

Bei den serologischen Parametern ergibt sich heute aufgrund der möglichen Bestimmung von anti-HAV-IgM und IgG kaum bzw. nur in einem kurzen Zeitraum eine Schwierigkeit in der exakten Krankheitsdefinition, da zumeist mit klinischem Ausbruch der Erkrankung ein Anstieg des anti-HAV IgM vorhanden ist (57). Mit zunehmendem Alter der Patienten finden sich Marker einer abgelaufenen Hepatitis A - bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten 61 Patienten war dies in 44,3 % der Fall.

Problematisch stellt sich die Abgrenzung einer Hepatitis B gegenüber einer Hepatitis non A, non B in manchen Fällen dar. Bei nur inkompletter Seronarbe einer Hepatitis B darf bei erneuten Zeichen einer Leberaffektion im Sinne einer Hepatitis nicht die Diagnose einer Hepatitis non A, non B gestellt werden. Hier ist ein akuter Schub einer chronischen Hepatitis B zu diskutieren (73). 24,6 % der untersuchten Patienten wiesen HBV-Marker auf. Bei 3 dieser Patienten war neben anti-HB_c zusätzlich das HB_sAG positiv. Diese Patienten wurden nach allen erreichbaren Daten als solche mit einer abgelaufenen Doppelinfektion eingestuft. Schwieriger gestaltet sich die Differentialdiagnose zwischen Hepatitis B und Hepatitis non A, non B, wenn keine Vorbefunde erreichbar sind. Hier kann nur die Verlaufsbeobachtung, eventuell auch die Leberbiopsie mit Nachweis von Hepatitis non A, non B typischen Läsionen zur richtigen Zuordnung des Krankheitsbildes führen.

Das von Rizetto et al. 1980 beschriebene Delta-Antigen wird definitionsgemäß der Gruppe der Hepatitis non A, non B - Erreger zugeordnet, da es sich eindeutig von HAV und HBV abgrenzen läßt (70). Es wurde bisher nur in strenger Assoziation zu HBV-Infektionen gefunden und wird als defektes Virus beschrieben, das das HBV für seine Replikation als Helfer benötigt (59).

Bei unseren Fällen wurde nicht auf Delta-Antigen untersucht. Allerdings ist auch anzunehmen, daß das Delta-Antigen keine Rolle spielt, da bei anderen Untersuchungen in Deutschland bisher nur in Einzelfällen (Kinder aus Mittelmeerländern) überhaupt Hinweise auf eine Delta-Infektion gefunden wurden. Eine Delta-Antigen-Infektion als isolierte Ursache einer Hepatitis non A, non B wurde bisher in keinem Falle nachgewiesen (Hess, Baumann, persönliche Mitteilung).

Routinemäßig verwendbare Standardverfahren zur Bestimmung von Markern einer Hepatitis non A, non B existieren noch nicht. Doch sind Ansätze für solche Verfahren ermutigend. Bei 27 Patienten konnten die Seren mit dem von Arnold et al. angegebenen RIA untersucht werden. 11 Seren wiesen eine positive Reaktion auf. Warum dieses Testsystem nur eine so geringe Sensitivität bei hoher Spezifität (8) aufweist, ist bis jetzt nicht klar. Hier muß das unterschiedliche humorale Immunverhalten des/der Erreger(s) als eine Erklärungsmöglichkeit herangezogen werden, das offenbar anders als bei HAV und HBV nur eine geringe humorale Immunreaktion hervorruft. Möglich ist auch eine Maskierung von Virus/Viruspartikeln im Serum durch CIC, die häufig im Serum von Hepatitis non A, non B Erkrankter ge-

funden werden(63). Neuere Untersuchungen konnten jedoch diese These - noch - nicht eindeutig belegen (67). Das Auftreten von CIC in mehr als 50 % der Erkrankungsfälle steht in gutem Einklang mit den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten (63, 67). Für die Charakterisierung einer akuten Hepatitis non A, non B haben CIC zum jetzigen Zeitpunkt noch keine praktische Bedeutung erlangt. Sie stellen einen Gegenstand wissenschaftlicher Forschung dar, der in späteren Zeiten Bedeutung erlangen kann.

Ebenfalls keine Bedeutung zur Charakterisierung der Akutphase einer Hepatitis non A, non B haben die Bestimmungen der Autoimmunantikörper - ANA, AMA, LMA, SMA . Sie dienen lediglich der Abgrenzung einer autoimmunen CAH bzw. einer Mischform-CAH (55). Der positive Nachweis von SMA (in 3 von 17 Seren) stellt bei Viruserkrankungen - nicht nur bei Hepatitiden - ein durchaus bekanntes Phänomen dar (59).

Im Zusammenhang mit den ersten positiven Ansätzen zum serologischen Nachweis von Hepatitis non A, non B - Markern ist der Verdacht geäußert worden, daß es sich dabei um Antigammaglobulinfaktoren handeln könnte (71). Erste Untersuchungen haben allerdings gezeigt, daß es sich - zumindest in einer Studie (72) - um einen aus dem Serum eluierbaren Rheumafaktor gehandelt hat, der die geführte Untersuchung als Störfaktor in dieser Richtung beeinflußt hat. Die These des vermehrten Auftretens von AGF im Verlauf einer Hepatitis non A, non B ist insofern wenig einsichtig, als gerade diese Erkrankung ausgesprochen wenig humorale Immunreaktionen aufzuweisen scheint. Die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse bei Bestimmung von AGF

und CIC können die These, daß AGF auf das Vorhandensein von CIC hinweisen (59), nicht belegen. Koinzidenz beider Parameter fand sich nur in einem Fall. Für die Charakterisierung der Akutphase einer Hepatitis non A, non B ist die Bestimmung von AGF ohne Bedeutung.

Die histologische, lichtmikroskopische Beurteilung von Leberpunktaten kann im Hinblick auf das Vorhandensein einer Hepatitis non A, non B erhebliche Schwierigkeiten mit sich bringen. So wird gerade die in manchen Fällen nicht mögliche Zuordnung zu akuter bzw. chronischer Phase einer Hepatitis non A, non B als Charakteristikum der Erkrankung aufgefaßt (14). Unabhängig davon sind in den letzten Jahren von mehreren Arbeitsgruppen (14, 23) übereinstimmend bestimmte Schädigungsmuster der einzelnen Hepatitisformen beschrieben worden. Dabei konnten für die Hepatitis non A, non B charakteristische Läsionen - analog den im Tiermodell gefundenen Veränderungen - beschrieben werden (14, 23). Eine eindeutige, sichere pathologisch-anatomische Diagnose einer Hepatitis non A, non B ist zur Zeit jedoch nicht möglich.

Die hohe Inzidenz chronischer Verläufe konnte auch in der vorgelegten Arbeit nachgewiesen werden: 8 von 21 bioptisch gesicherten Fällen zeigten einen chronischen Verlauf - entsprechend 38,1 %. Bei diesen Zahlen muß von einem Minimum chronischer Verläufe ausgegangen werden, da nur über die erreichbaren 8 Patienten sichere Aussagen möglich waren. Eine weitere Möglichkeit, daß weit höhere Prozentsätze chronischer Verläufe zu vermuten sind, liegt in der Tatsache, daß manche Erkrankungs-

fälle sicher erst als sogenannte "Rückfallhepatitis" - anläßlich der Abklärung unklarer Transaminasenerhöhungen - zur Diagnose einer Hepatitis non A, non B gelangen. Auch die histologisch geführte Diagnose ist - wie schon gesagt - oft nicht in der Lage, zur endgültigen Klärung mancher Erkrankungsbilder beizutragen.

Bei all den genannten Unsicherheiten, die sich bei dem Versuch der Eingrenzung und Charakterisierung einer Hepatitis non A, non B ergeben, sollten Überlegungen hinsichtlich der "Chronizität" dieser Erkrankung angestellt werden. Charakteristisch für dieses Krankheitsbild ist der mehrgipflige Verlauf mit rezidivierenden Transaminasenerhöhungen. Die Höhe der Peaks nimmt dabei im Laufe der Zeit - unter Umständen erst nach Jahren - ab. Auch eine vollständige Normalisierung der biochemischen Parameter - entsprechend einer Ausheilung der Erkrankung - ist dann noch möglich. Diese Phänomene weisen auf die Notwendigkeit, den Begriff Chronizität für die Hepatitis non A, non B neu zu definieren. Der Begriff "chronische" Verlaufsform sollte dann nur den eindeutig chronisch-aggressiv verlaufenden Fällen vorbehalten bleiben. Die chronisch-persistierende Verlaufsform der Erkrankung ist dann als protrahiert - unter Umständen über Jahre - abklingende Virusinfektion zu deuten. Diese Definition des Begriffes Chronizität erklärt einerseits die Schwierigkeit, histologisch zwischen akuten, protrahierten und chronischen Verläufen zu differenzieren, und andererseits die Tatsache, daß viele bisher als chronische Formen eingestufte Erkrankungen auch noch nach Jahren vollständig ausheilen können.

6. 2. Zusammenfassung und Beantwortung der im Rahmen dieser
Arbeit gestellten Fragen

Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich mit biochemischen, serologischen und immunologischen Parametern von Akutverläufen einer Hepatitis non A, non B, untersucht an prospektiv überwachten und retrospektiv analysierten Krankheitsverläufen. Die gefundenen Ergebnisse lassen die gestellten Fragen zu dieser Untersuchung wie folgt beantworten:

Frage 1: Lassen sich aus einem großen Kollektiv typische, biochemische und immunologische Befunde für die Akutphase einer Hepatitis non A, non B herausarbeiten?

Antwort: Der Akutverlauf einer Hepatitis non A, non B ist gekennzeichnet durch folgendes Verhalten der biochemischen Parameter:

Im Vergleich zu HAV- und HBV-Infektionen findet sich ein deutlich geringerer Anstieg der Werte des Bilirubins sowie der Transaminasen. Es liegen deutliche Zeichen einer Cholestase vor, wobei die Gamma-GT wesentlich sensibler reagiert als die AP. Anikterische und subikterische Verläufe sind ausgesprochen charakteristisch - besonders für die Fälle, in denen eine Inkorporation des infektiösen Agens angenommen werden muß. In Einzelfällen liegt jedoch auch ein extremer Anstieg des Bilirubins sowie der Transaminasen vor, wobei diese Ausnahmen durch zusätzliche Lebervorschädigungen (z.B. Drogenabusus) erklärt werden können. Ausgeprägtere Störungen der Lebersyntheseleistung liegen nicht vor. Gelegentlich ist jedoch ein Abfall der TPZ auf Werte zwischen 75 und 50 % zu registrieren.

Serologisch existieren Ansätze zu Nachweismethoden von Hepatitis non A, non B - Markern, die bei positivem Ausfall die Infektion eindeutig belegen können. Bei negativem Ausfall ist eine Hepatitis non A, non B jedoch nicht ausgeschlossen. Die Spezifität dieser Systeme wird mit 100 % angegeben, die Sensitivität mit ca. 60 %. In der vorgelegten Studie betrug die Sensitivität ca. 40 %. Spezifische immunologische Befunde für die Akutphase einer Hepatitis non A, non B haben sich nicht finden lassen.

Frage 2: Welcher Wert ist derzeit immunologischen Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik einer Hepatitis non A, non B beizumessen?

Antwort: Immunologische Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik einer Hepatitis non A, non B haben nur untergeordnete Bedeutung. So spielen Autoimmunantikörper nur eine Rolle in der Abgrenzung einer autoimmunen CAH oder einer Mischform-CAH. Antigammaglobulinfaktoren sind ohne Bedeutung und stellen nur Paraphänomene dar, die in gleicher Häufigkeit auch bei anderen Erkrankungen zu registrieren sind. CIC stellen unter den immunologischen Befunden noch den interessantesten Parameter dar, sind jedoch in ihrer Bedeutung für die Hepatitis non A, non B noch weitgehend unklar. Die These, sie enthielten antigenes Material, ist nicht belegt. Sie werden in recht großer Häufigkeit (hier in 9 von 15 Untersuchungen) gefunden und spielen möglicherweise bei der chronischen Verlaufsform eine besondere Rolle.

Frage 3: Lassen sich aus dem Verhalten der untersuchten Parameter der Akutphase Hinweise auf eine chronische Verlaufsform erkennen?

Antwort: Bei 8 Patienten konnte anhand von biotischem Material der Übergang in eine chronische Verlaufsform gesichert werden. Bei 3 weiteren Patienten muß nach klinischen Gesichtspunkten eine solche vermutet werden. Alle Patienten zeigten keine Abweichungen in der Akutphase, die einen Übergang in eine chronische Hepatitis hätten vermuten lassen.

Bei der hohen Inzidenz eines chronischen Verlaufes einer Hepatitis non A, non B gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keinen Parameter, der im Einzelfall aus dem Verlauf der Akutphase der Infektion auf den Übergang in eine chronische Verlaufsform hinweist. Somit muß jede akute Hepatitis non A, non B als in einem hohen Maße gefährdet hinsichtlich eines möglichen chronischen Verlaufs eingeordnet werden.

Frage 4: Läßt sich aus dem vorliegenden Material die hohe Inzidenz einer chronischen Verlaufsform belegen (prospektiv untersuchte Fälle)?

Antwort: Die 16 Patienten nach cardiochirurgischen Eingriffen konnten im Rahmen der prospektiven Studie bis zu 2 Jahren nach akuter Hepatitis non A, non B überwacht werden.

4 von ihnen erlitten einen chronischen Verlauf der Infektion - entsprechend 25 %. Diese Zahl liegt unter der in der Literatur angegebenen Größenordnung von 36 - 50 %, weist jedoch gegenüber der HBV-Infektion (5 - 10 % mit chronischer Verlaufsform) eine deutlich höhere Inzidenz auf.

In der Gruppe der retrospektiv untersuchten 35 Patienten fanden sich 7 - z.T. bioptisch gesicherte - chronische Verläufe - entsprechend 20 %. Hier ist allerdings eine größere Dunkelziffer zu vermuten, da Aussagen über den weiteren Verlauf der Erkrankung nur in Einzelfällen erreichbar waren. Die hohe Inzidenz von chronischen Verläufen läßt sich anhand der referierten Zahlen eindeutig belegen.

Frage 5: Lassen sich aus den Charakteristika der prospektiv untersuchten Fällen allgemeingültige Aussagen für die einzelnen Gruppen ableiten?

Antwort: Der Vergleich der prospektiv untersuchten Fälle mit den retrospektiv untersuchten ergab einzig im Verhalten des Bilirubins geringe Differenzen in der Form, daß bei den retrospektiv untersuchten Patienten der Anstieg der Maximalwerte etwas höher lag. Alle anderen Parameter zeigten paralleles Verhalten. Da sich während der Untersuchung herausstellte, daß der Einfluß der Ätiologie der Hepatitis non A, non B auf das Verhalten der biochemischen Parameter wesentlich gravierender zu sein scheint, wurde diesem Problem das Hauptaugenmerk geschenkt (s. Frage 6).

Frage 6: Lassen sich anhand der erhobenen Befunde allgemeingültige Aussagen zur Ätiologie einer Hepatitis non A, non B machen?

Antwort: Entsprechend der auf S. 23`gegebenen Aufteilung zur Ätiologie einer akuten Hepatitis non A, non B lassen sich diese Gruppen zwei größeren Gruppierungen zuordnen:

1. Solche mit Inkorporation des infektiösen Agens

- Gruppe 1 PTH
- Gruppe 2 Drogenabusus
- Gruppe 5 Sonderform einer Inkorporation

2. Solche mit einer sporadischen Genese

- Gruppe 3 "leere" Anamnese
- Gruppe 4 Auslandsaufenthalt

Vergleicht man das Verhalten der biochemischen Parameter beider Gruppierungen, so ergeben sich deutliche Unterschiede, die auf mögliche differente Krankheitserreger hinweisen. Die Einzelergebnisse wurden im Kapitel 6. 1. diskutiert.

7. Krankheitsverläufe

7. 1. Akutverlauf

Entsprechend den in der Diskussion aufgezeigten unterschiedlichen Verhaltensweisen der biochemischen Parameter in der Akutphase einer Hepatitis non A, non B werden im Folgenden charakteristische Verläufe graphisch als Einzelverläufe dargestellt.

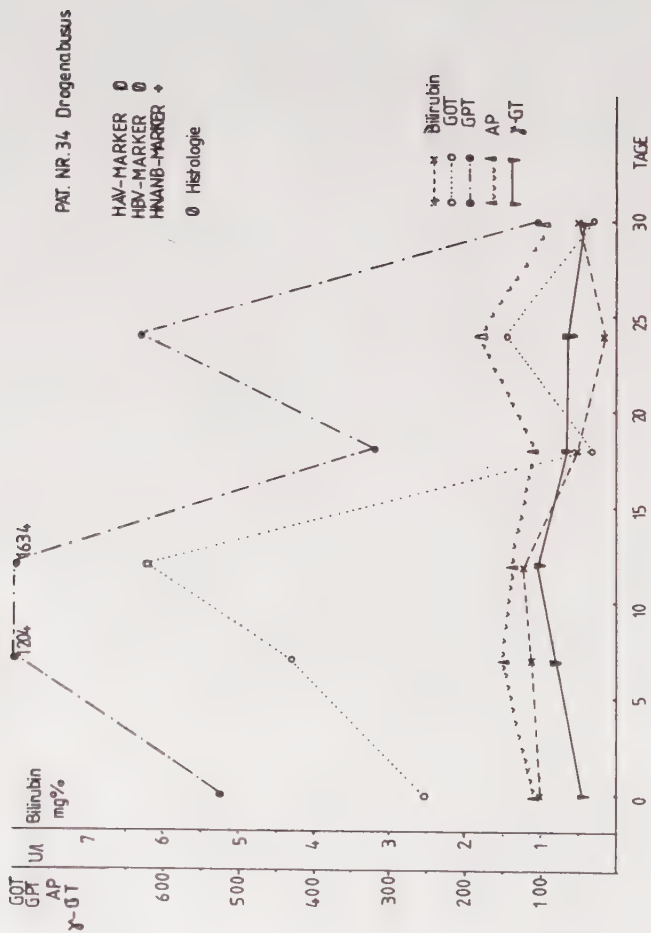


Abb. 24

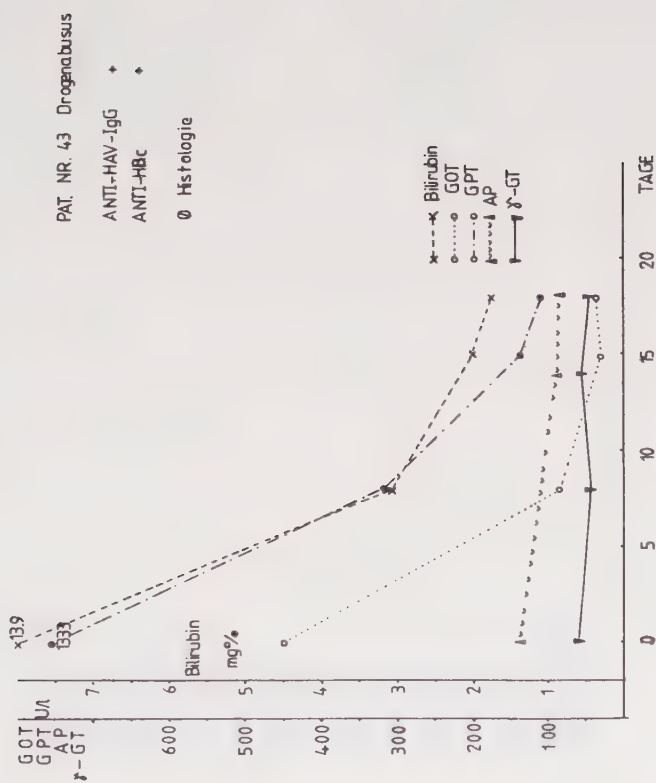


Abb. 25

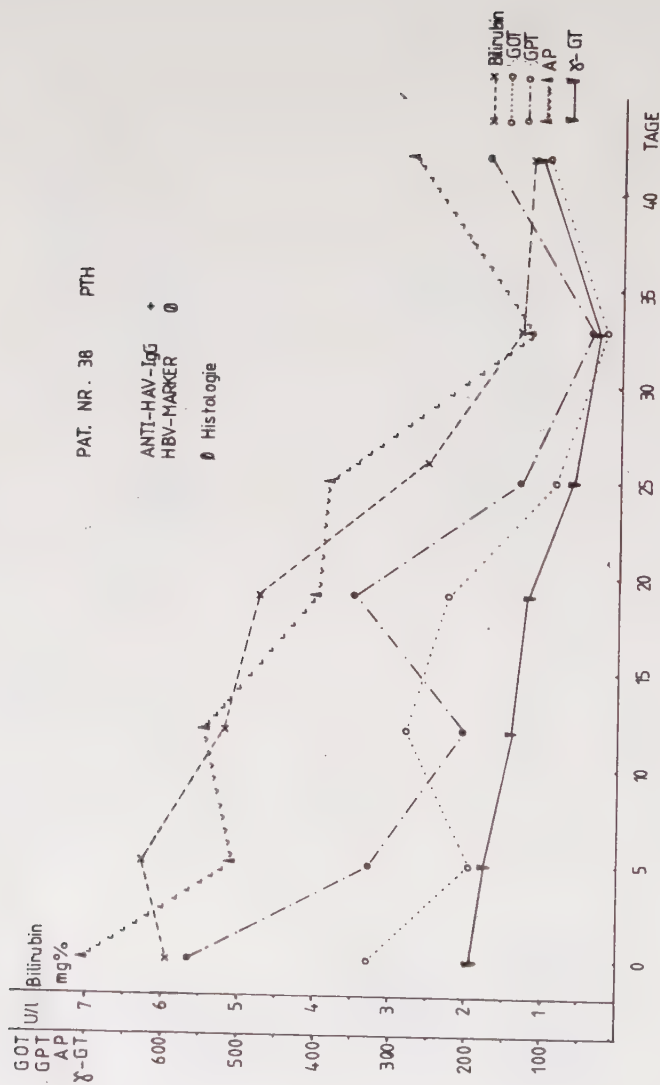


Abb. 26

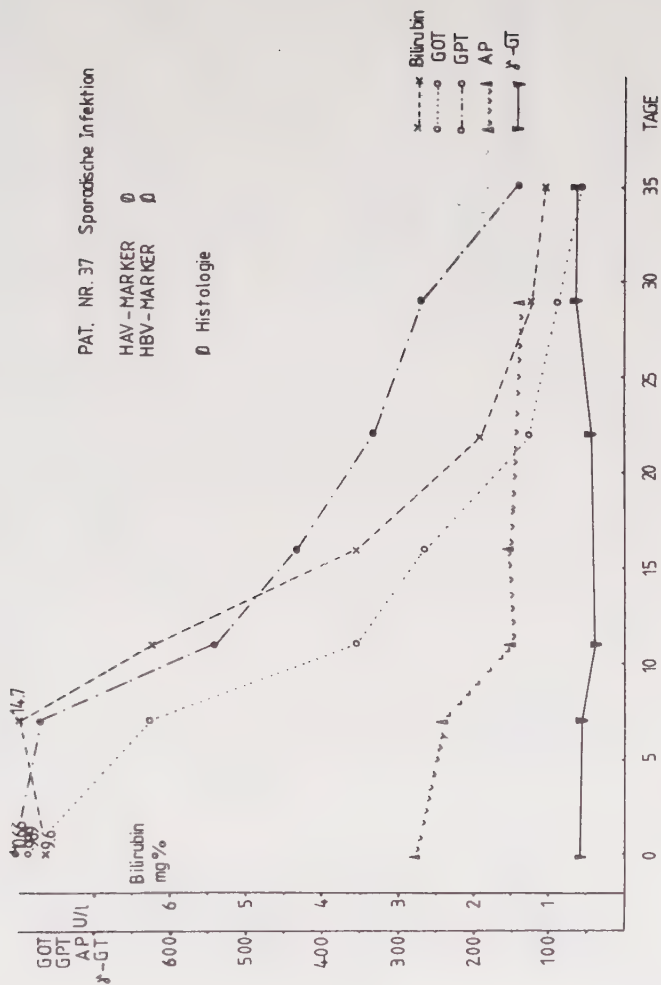


Abb. 27

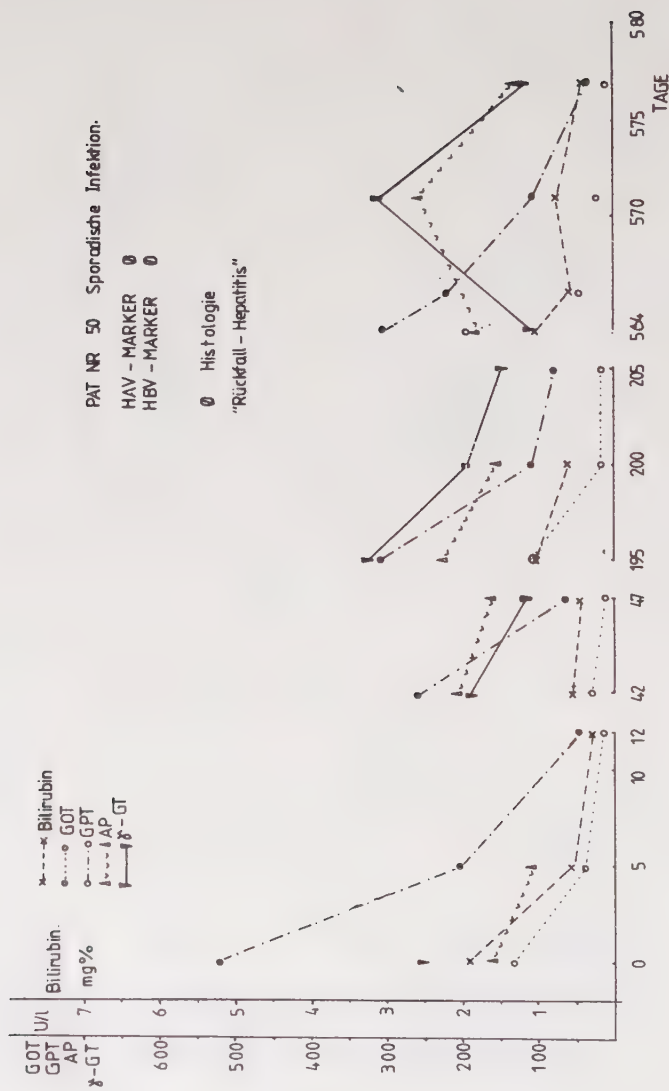


Abb. 28

7. 2. Chronische Verläufe

Bei einigen der untersuchten Patienten waren Langzeitbeobachtungen möglich. Typische Verläufe werden im Folgenden als Einzelverläufe graphisch dargestellt.

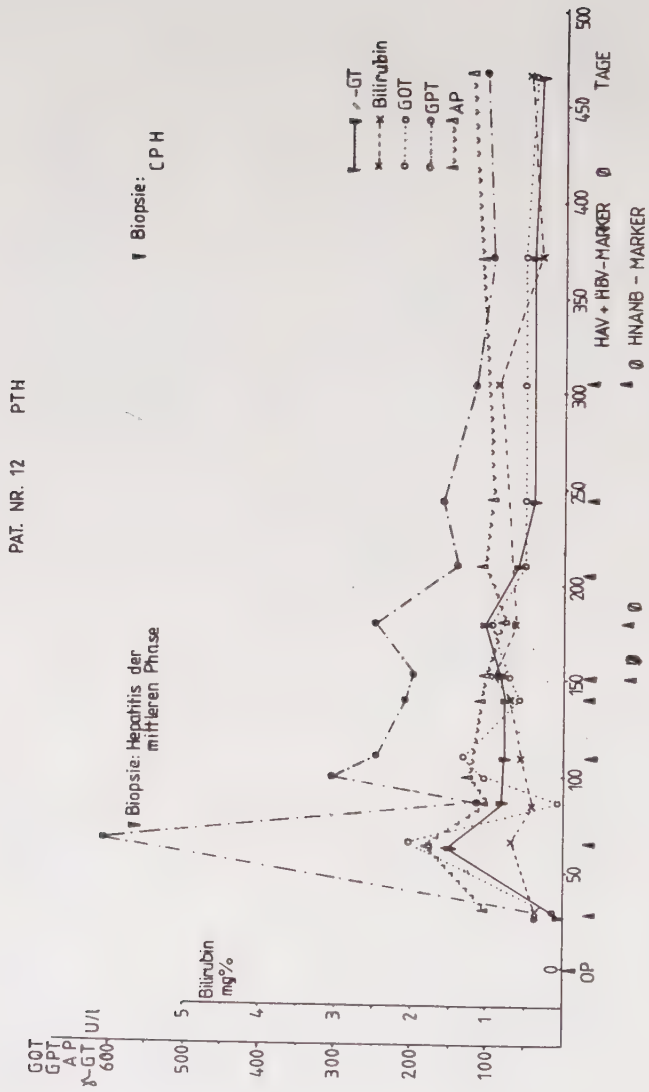


Abb. 29

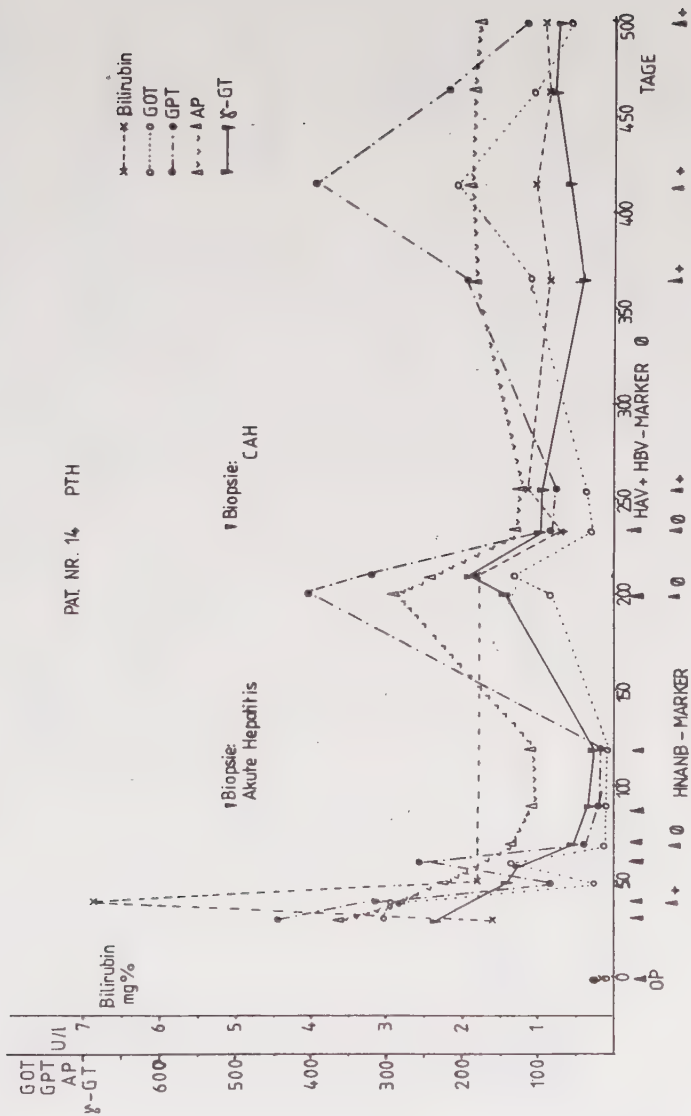


Abb. 30

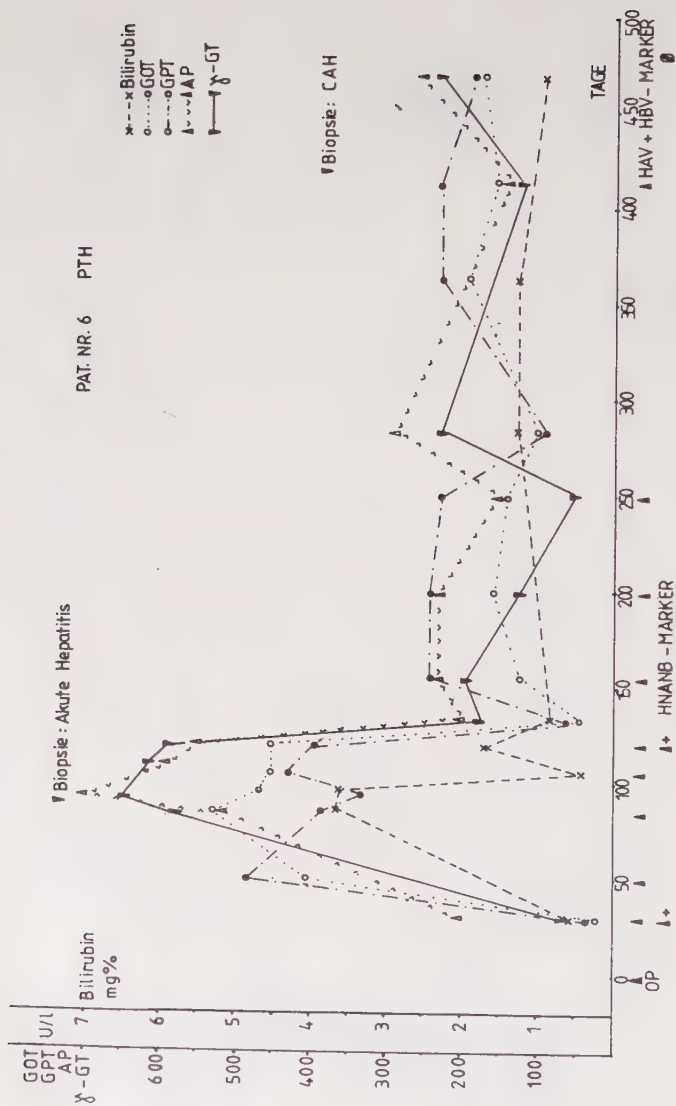


Abb. 31

8. Ausblick

Die Hepatitis non A, non B stellt zum jetzigen Zeitpunkt eine seronegative Hepatitis dar, deren Erreger - diskutiert werden mindestens 2 - nicht bekannt sind. Charakteristisch sind der zumeist milde klinische Verlauf, die meist nur mässige Erhöhung der biochemischen Parameter, der mehrgipflige Verlauf bei hoher Inzidenz zu chronischem Verlauf, wobei der Begriff "chronisch" für diese Hepatitisform neu gefaßt werden sollte - in Abänderung des Begriffsinhaltes, wie er bei der HBV-Infektion verwendet wird. Histologisch ist eine exakte zeitliche Zuordnung zu einem Erkrankungsstadium oft schwierig.

Die vorgelegte Arbeit gibt Hinweise auf differente Verhaltensweisen der biochemischen Parameter in Abhängigkeit von der Ätiologie der Erkrankung. Hier sollten gezielt weitere Studien - insbesondere Langzeitstudien mit definierten Erkrankungen an möglichst großen Kollektiven - zur Sicherung der Ergebnisse geführt werden.

Wesentlich wird die weitere Aufklärung der Hepatitis non A, non B davon abhängen, wann es gelingt, serologische Marker für diese Hepatitisform/formen zu etablieren, die dann als Standard-Routine-Verfahren - analog denen bei Hepatitis A und Hepatitis B - die Erkrankung exakt definieren können. Ansätze für solche Verfahren sind bereits vorhanden.

Zu fordern ist bei allen polytransfunden Patienten und solchen Patienten, die über längere Zeit mit Blutprodukten behandelt werden müssen, eine engmaschige Kontrolle der Transa-

minasen nach erfolgter Transfusion/Behandlung für mindestens ein viertel Jahr, da bei der hohen Durchseuchung der Bevölkerung (10 - 13 % (53) und fehlenden exakten Markern der Erkrankung ein hohes nosokomiales Risiko für die so behandelten Patienten besteht.

Literaturverzeichnis

1. Alberti, A., Realdi, G., Bartolotti, F., Cadrobbi, P., Barbieri, R., Tremolda, F., Ongaro, G.
Detection by immunofluorescence of an antigen-antibody system in patients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis
Liver 1, 183 - 190 (1981)
2. Almeida, J.D., Waterson, A.P.
Immune complexes in hepatitis.
Lancet II, 983 - 986 (1969)
3. Alter, H.J., Purcell, R.H., Holland, P.V., Popper, H.
Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis.
Lancet I, 459 - 463 (1978)
4. Alter, H.J.
The dominant role of non-A, non-B hepatitis in the pathogenesis of post-transfusion hepatitis: a clinical assessment.
Clin. Gastroenterol 9, 155 (1980)
5. Alter, H.J., Purcell, R.H., Feinstone, S.M., Tegtmeier, G.E.
Non-A, non-B hepatitis: Its relationship to cytomegalovirus, to chronic hepatitis, and to direct and indirect test methods. In: Szmuness, W., Alter, H.J., Maynard, J.E. (eds.): Viral Hepatitis 1981 International Symposium
Franklin Institute Press, 279 - 294 (1982)

6. Anh-Tuan, N., Novak, E.
Detection and quantitation of hepatitis B surface antigen immune complexes by an antigen specific method. II. Circulating immune complexes in patients with hepatitis B an asymptomatic HB_sAG carriers.
J. Immunol. Meth. 35, 307 - 318 (1980)
7. Araki, K., Tsuji, T., Onoue, K., Tsuchiya, M., Shinohara, T., J., Nagashima, H.
Detection and characterization of circulating immune complexes during acute exacerbation of chronic viral hepatitis.
Acta. Med. Okayama 34 131 - 138 (1980)
8. Arnold, W., Reiter, H.J., Martini, G.A., Meyer zum Büschenfelde, K.H.
Solid phase radioimmunoassay for the determination of non-A, non-B antigen and antibody.
Gastroenterology 79, 1098 (1980)
9. Arnold, W., Hess, G., Poralla, T.
Viral hepatitis - An update; In: Csomós, G., Thaler, H. (eds) Clinical Hepatology, 210 - 235 (1983)
10. Arnold, W., Poralla, T., Dienes, H.P.
L'epatite non-A, non-B nell'uomo: aspetti sierologici e morfologici.
Il fegato 28, 165 - 184 (1982)
11. Arnold, W., Poralla, T., Dienes, H.P.
Serological and morphological observations in human non-A, non-B hepatitis.
J. Cell. Molec. Biol. (Accepted for publication)

12. Bamber, M., Murray, A., Lewin, J., Thomas, H.C.,
Sherlock, S.
Ultrastructural features in chronic non-A, non-B (NANB)
hepatitis: a controlled blind study
J. Med. Virol., 8, 267 - 275 (1981)
13. Berman, M.D., Alter, H.J., Ishak, K.G., Purcell, R.H.,
Jones, E.J.
The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis.
Ann. Intern. Med. 91, 1 - 6 (1979)
14. Bianchi, L., Spichtin, H.P., Gudat, F.
Histologische Besonderheiten bei Non-A, non-B-Hepatitis
8. Lebersymposium in Vulpera, Kurzreferate Nr. 2, (1983)
15. Bradley, W.D., Cook, E.H., Maynard, J.E., McCaustland, K.A.,
Ebert, J.W., Dolana, G.H., Petzel, R.A., Kantor, R.J.,
Heilbrunn, A., Fields, H.A., Murphy, B.L.
Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic
(Factor VIII) materials: recovery of virus-like particles
associated with non-A, non-B hepatitis.
J. Med. Virol. 3, 253 - 269 (1979)
16. Burk, K.H., Cabral, G.A., Dressman, G. R., Peters, R.L.,
Alter, H.J.
Ultrastructural changes and virus-like particles in liver
hepatocytes of chimpanzees infected with non-A, non-B
hepatitis
J. Med. Virol. 7, 1 - 19 (1981)
17. Busachi, G.A., Realdi, G., Alberti, A., Babiali - De
Giorgi, L., Tremolada, F.
Ultrastructural changes in the liver of patients with
chronic non-A, non-B hepatitis.
J. Med. Virol. 7, 205 - 212 (1981)

18. Cabral, G.A., Marciano-Cabral, F., Patterson, M., Galen, E.A., Carithers, R.L.
Nuclear changes in hepatocytes of patients with non-A, non-B hepatitis.
Gastroenterology, 81, 120 - 125 (1981)

19. Carella, G., Digeon, M., Feldmann, G., Jungers, P., Droust, J., Bach, J.F.
Detection of hepatitis B antigen in circulating immune complexes in acute and chronic hepatitis.
Scand. J. Immunol. 6, 1297 - 1304 (1977)

20. Chircu, L.V., Pezella, M., Lacava, V., Ricci, G.
Post-transfusion hepatitis: antigen/antibody systems correlated with non-A, non-B hepatitis.
J. Med. Virol. 6, 147 - 151 (1980)

21. Coursaget, P., Maupas, P., Levin, P., Barin, F.
Virus like particles associated with non-A, non-B hepatitis.
Lancet II, 92 (1979)

22. Digeon, M., Laver, M., Riza, J., Bach, J.F.
Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol.
J. Immunol. Med. 16, 165 - 183 (1977)

23. Dienes, H.P., Popper, H., Arnold, W., Lobeck, H.
Histologic observations in human non-A, non-B hepatitis
Hepatology 2, 562 - 571 (1982)

24. Dienes, H.P., Feinstone, S.M., Purcell, R.H., Shimizu, Y., London, W.T.
Histopathology of non-A, non-B hepatitis and GB hepatitis in Marmosets.
Gastroenterology 79, 1072 (1980)

25. Dienes, H.P.
Morphologische Befunde bei experimenteller Non-A, non-B-
Infektion.
8. Leber-Symposium im Vulpera, Kurzreferate Nr. 4 (1983)
26. Dienstag, J.L., Alaama, A., Mosley, J.W., Redecker, A.G.,
Purcell, R.H.
Etiology of sporadic hepatitis B-surface antigen-negative
hepatitis
Ann. Intern. Med. 87, 1 - 6 (1977)
27. Dienstag, J.L., Alling, D.W., Purcell, R.H.
Quantitation of antibody to hepatitis A antigen by
immune electron microscopy.
Infect. Immun. 13, 1209 - 1213 (1976)
28. Dienstag, J.L., Feinstone, S.M., Purcell, R.H., Wong, D.C.,
Alter, H.J., Holland, P.V.
Non-A, non-B posttransfusion hepatitis
Lancet I, 560 - 562 (1977)
29. Dienstag, J.L., Bhan, A.K., Alter, H.J., Feinstone, S.M.,
Purcell, R.H.
Circulating immune complexes in non-A, non-B hepatitis
Lancet II, 1265 - 1257 (1979)
30. De wolf-Peters, L., De vos, R., Desmet, V., Ray, M.B.,
Desmyter, J., De Groote, G., Fevery, J., Broekaert, L.,
De Groote, J.
Human non-A, non-B hepatitis: Ultrastructural alterations
in hepatocytes.
Liver 1, 50 - 55 (1981)

31. Duermeyer, W.
Elisa for the detection of non-A, non-B antigen and antibody. In: Szmuness, W., Alter, J.H., Maynard, J.E. (eds), Viral Hepatitis 1981 International Symposium. Franklin Institute Press, Philadelphia, 659 - 660 (1982)
32. Fehr, K., Böni, A.
Gelenke. In: Vorländer, K.O., Immunologie, - 2. überarb. u. erw. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart - New York (1983)
33. Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z., Purcell, R.H., Alter, H.J., Holland, P.V.
Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis A or B.
N. Engl. J. Med. 292, 767 - 770 (1975)
34. Feinstone, S.M., Alter, H.J., Dienes, H.P., Shimizu, Y.K., Popper, H., Blackmore, D., Sly, D., London, W.T., Purcell, R.H.
Non-A, non-B hepatitis in chimpanzees and marmosets.
J. Infect. Dis. 144, 588 - 598 (1981)
35. Feinstone, S.M., Purcell, R.H.
Non-A, non-B hepatitis
Ann. Rev. Med. 29, 359 (1978)
36. Fink, P.C., Peiler, M., Deicher, H.
Bestimmung von Serum Fcγ-Antiglobulinen bei Patienten mit chronischer Polyarthritits und systemischem Lupus erythematoses mit einem Enzymimmunotest (ELISA).
Laboratoriums Medizin 7, 212 - 218 (1983)
37. Frössner, G.G., Overby, L.R., Flehmig, B., Gerth, H.J., Haas, H., Decker, R.H., Ling, C.M., Zuckerman, A.J., Frössner, H.R.
Seroepidemiological investigation of patients and family contacts in an epidemic of hepatitis A.
J. Med. Virol. 1, 163 - 173 (1977)

38. Gmelin, K., Kommerell, B., Waldherr, R., Ehrlich, B.V.
Intranuclear virus-like particles in a case of sporadic
non-A, non-B hepatitis.
J. Med. Virol. 5, 317 - 320 (1980)
39. Grimaud, J.A., Peyrol, S., Vivitski, L.
Hepatic intranuclear particles in patients with Non-A,
non-B hepatitis.
N. Engl. J. Med. 303, 818 (1980)
40. Guyer, B., Bradley, D.W., Bryan, J.A..
Non-A, non-B hepatitis among participants in a plasma-
pheresis stimulation programm.
J. Infect. Dis. 139, 634 (1979)
41. Hantz, O., Vivitski, L., Trepo, C.
Non-A, non-B hepatitis. Identification of hepatitis-B-like
virus-particles in serum and liver.
J. Med. Virol. 5, 73 - 86 (1980)
42. Hay, F.C., Nineham, I.J., Roitt, I.M.
Routine assay for the detection of immune complexes of
known immunoglobuline class using solid phase C1q.
Clin. Exp. Immunol. 24, 396 - 400 (1976)
43. Hollinger, F.B., Mosley, J.W., Szmuness, W., Mach, R.D.,
Peters, R.L., Stevens, C.
Transfusion-transmitted viruses study: experimental
evidence of two non-A, non-B hepatitis agents.
J. Infect. Dis. 142, 400 - 407 (1980)
44. Hoofnagle, J.H., Gerety, R.J., Tabor, E., Feinstone, S.M.,
Barker, L.F., Purcell, R.H.
Transmission of non-A, non-B hepatitis
Ann. Intern. Med. 87, 14 - 20 (1977)

45. Hoofnagle, J.H., Feinstone, S.M.
Serological tests for non-A, non-B hepatitis: controversy.
Liver I, 177 - 182 (1981)

46. Hütteroth, T.H., Arnold, W., Hopf, U., Meyer zum Büschenfelde, K.H.
Zirkulierende Immunkomplexe bei akuter Virushepatitis, chronisch-aktiver Hepatitis und Periarteriitis nodosa.
Z. Gastroenterol. 16, 395 - 402 (1978)

47. Kabiri, M., Tabor, E., Gerety, R.J.
Antigen-antibody system associated with non-A, non-B hepatitis detected by indirect immunofluorescence.
Lancet II, 221 - 224 (1979)

48. Khuroo, M.S.
Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type.
Ann. J. Med. 68, 818 (1980)

49. Knodell, R.G., Conrad, M.E., Ishak, K.G.
Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis: role of gammaglobulin prophylaxis in its prevention.
Gastroenterology 72, 902 - 909 (1977)

50. Koretz, R.L., Stone, O., Gitnick, G.L.
The long-term course of non-A, non-B post-transfusion hepatitis.
Gastroenterology 79, 893 - 898 (1980)

51. Kryger, P.
Non-A, non-B hepatitis, a serological, clinical and
morphological investigation.
(nicht veröffentlicht)
52. Lehmann, H., Schlaak, M., Bernhard, A.
Die Posttransfusionshepatitis
med. Welt 34, 291 - 296 (1983)
53. Liehr, H., Leelig, R., Seelig, H.P.
8. Leber - Symposium in Vulpera, Kurzreferate Nr. 5 (1983)
54. Madalinski, K., Bragiel, P.
HB_sAG immune complexes in the course of infection with
hepatitis B virus.
Clin. Exp. Immunol. 36, 371 - 378 (1979)
55. Manns, M., Meyer zum Büschenfelde, K.H.
8. Leber - Symposium in Vulpera, Kurzreferate Nr. 7 (1983)
56. Marciano-Cabral, F., Rublee, K.L., Carithers, R.L.Jr.,
Galen, E.A., Sobieski, T.J., Cabral, G.A.
Chronic non-A, non-B hepatitis, Ultrastructural and gero-
logical studies
Hepatology 1, 575 - 582 (1981)
57. Mathieson, R., Rogers, E., Sampliner, R., Latham, P.,
Alter, M.
Chronic liver disease following acute non-A, non-B (NANB)
hepatitis: a benign disease.
Hepatology 1, 530 (1981)
58. McIntosh, R.M., Koss, M.N., Gocke, D.J.
The nature and incidence of cryptoproteins in hepatitis
B antigen (HB_sAG) positive patients.
Quart. J. Med. 65, 23 - 38 (1975)

59. Meyer zum Büschenfelde, K.H., Arnold, W.
Leber. In: Vorländer, K.O., Immunologie - 2. überarb. u.
erw. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart - New York 409 - 437
(1983)
60. Mori, Y., Ogata, S., Ata, S., Nakane, Y.
Virus-like particles associated with non-A, non-B
hepatitis.
Lancet II, 318 (1980)
61. Norkrans, G., Frössner, G.G., Hermodson, S. et al.
Clinical, epidemiological and prognostic aspects of
hepatitis "Non-A, non-B": a comparison with hepatitis
A and B.
Scand. J. Infect. Dis. 11, 259 (1979)
62. Nydegger, U.E., Lambert, P.H., Gerber, H., Miescher, P.A.
Circulating immune complexes in the serum in systemic
lupus erythematosus and in carriers of hepatitis B
antigen. Quantitation by binding to radiolabeled C1q.
J. Clin. Invest. 54, 297 - 309 (1974)
63. Ohori, H., Nagatsuka, Y., Yamada, E., Akiba, T., Shirachi,
R., Shiraishi, H., Isehida, N.
Characterization of immune complexes in sera from patients
with Non-A, non-B hepatitis.
In: Szmuness, W., Alter, H.J., Maynard, J.E. (eds):
Viral Hepatitis 1981 International Symposium
Franklin Institute Press, Philadelphia 331 - 338 (1982)
64. Pernice, W., Sodomann, C.P., Lüben, G., Seiler, F.R.,
Sedlacek, H.H.
Antigen-specific detection of HB_sAG-containing immune
complexes in the course of hepatitis B virus infection.
Clin. Exp. Immunol. 37, 376 - 380 (1979)

65. Pfeifer, U.
Elektronenmikroskopische Befunde bei Hepatitis Non-A,
non-B.
8. Leber-Symposium in Vulpera, Kurzreferate Nr. 3 (1983)
66. Popper, H., Dienstag, J.L., Feinstone, S.M., Alter, H.J.,
Purcell, R.H.
Pathology of viral hepatitis in chimpanzees
Virchows Arch. (path. Anat.) 387, 91 - 106 (1980)
67. Poralla, T., Hütteroth, T.H., Arnold, W., Dienes, H.P.,
Meyer zum Büschenfelde, K.H.
Characterization of circulating immune complexes in
chronic Non-A, non-B hepatitis.
(nicht veröffentlicht)
68. Prince, A.M., Brotman, B., Grady, G.F., Kuhns, W.J.,
Hazzi, C., Levine, R.W., Millian, S.J.
Longincubation post-transfusion hepatitis without sero-
logical evidence of exposure to hepatitis-B virus.
Lancet II, 241 - 246 (1974)
69. Prince, A.M., Brotman, B., Van den Ende, M.D., Richard-
son, L., Kellner, A.
Non-A,/Non-B hepatitis: identification of a virus speci-
fic antigen and antibody. A preliminary report.
In: Vyas, G.N., Cohen, S.N., Schmidt, R. (eds):
Viral Hepatitis, Franklin Institute Press, 419 - 421
(1978)
70. Rizzetto, M., Shih, W.K., Gerin, L.
The hepatitis B virus-associated delta-antigen: Isolation
from liver, development of solid-phase radioimmuno assays
for antigen and anti- and partial characterization of
antigen.
Immunology 125, 318 (1980)

71. Roggendorf, M., Deinhardt, F.
Demonstration of a rheumatoid factor like reaction in
the acute phase of hepatitis non-A, non-B.
Abstracts, 2nd International Max v. Pettenkofer Sympos-
ium on Viral Hepatitis, München (1982)
72. Roggendorf, M., Deinhardt, F.
Nachweis von Rheumafaktor in der Akutphase der Hepatitis
Non-A, non-B.
8. Leber - Symposium in Vulpera, Kurzreferate Nr. 1 (1983)
73. Schmid, M.
Klinik der Non-A, non-B Hepatitis
8. Leber - Symposium in Vulpera, Kurzreferate Nr. 1 (1983)
74. Schmid, M., Pirovino, M., Altorfer, J., Gudat, F., Bianchi,
L.
Acute hepatitis non-A, non-B; are there any specific light
microscopic features?
Liver 2, 61 - 67 (1982)
75. Seidl, S.
Blutspender-Screening zur Vermeidung einer Hepatitis-non-A,
non-B.
Dtsch. med. Wschr, 108, 123 - 124 (1983)
76. Shimizu, Y.K., Feinstone, S.M., Purcell, R.H., Alter, H.J.,
London, W.T.
Non-A, non-B hepatitis: Ultrastructural evidence for two
agents in experimentally infected chimpanzees.
Science 205, 197 - 200 (1979)
77. Shirachi, R., Shiraishi, T., Tateda, A., Kikuchi, K.,
Ishida, N.
Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B post transfusion
hepatitis.
Lancet II, 853 - 856 (1978)

78. Tabor, E., Mitchell, F.D., Goudeau, A.M., Gerety, R.J.
Detection of an antigen-antibody system in serum associated with human non-A, non-B hepatitis.
J. Med. Virol. 4, 101 - 109 (1979)
79. Tabor, E., Gerety, R.J., Drucker, J.A., Seeff, L.B.,
Hoofnagle, J.H., Jackson, D.R., April, M., Barker, L.F.,
Pineda-Tamondong, G.
Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzees.
Lancet I, 463 - 466 (1978)
80. Tabor, E., Seeff, L.B., Gerety, R.J.
Chronic non-A, non-B hepatitis carrier state: transmissible agent documented in one patient over a six-year period.
N. Engl. J. Med. 303, 140 - 143 (1980)
81. Theofilopoulos, A.N., Wilson, C.B., Dixon, F.J.
The Raji cell radioimmune assay for detecting immune complexes in human sera.
J. Clin. Invest. 57, 169 - 182 (1976)
82. Thomas, H.C., De Villiers, D., Potter, B., Hodgson, H.,
Jain, S., Jewell, D.P., Sherlock, S.
Immune complexes in acute and chronic liver disease.
Clin. Exp. Immunol. 31, 150 - 157 (1978)
83. Thomas, H.
persönliche Mitteilung
J. Virol. Meth. (im Druck)

84. Trepo, C., Vivitski, L., Hantz, O., Chevallier, P., Grimaud, J.A., Pichoud, C., Sepetjan, M.
Identification and detection of virus specific core and e AG/AB systems cross reacting with those of hepatitis B in non-A, non-B hepatitis (NANBH).
Gastroenterology 79, 1060 (1980)
85. Trepo, C., Vivitski, L., Hantz, C., Chevallier, P., Lehmann, H., Schlaak, M., Sepetjan, M.
Detection by immunofluorescence of a new "core-like" Ag/Ab in liver and serum of patients with NANB hepatitis.
Liver 1, 191 - 200 (1981)
86. Villarejos, V.M., Viscona, K.A., Eduarte, C.A., Provost, P.J., Hilleman, M.R.
Evidence of viral hepatitis other than type A or type B among persons of Costa Rica.
N- Engl. J. Med. 293, 1350 - 1352 (1975)
87. Vivitski, L., Trepo, C., Prince, A.M., Brotman, B.
Detection of virus-associated antigen in serum and liver of patients with non-A, non-B hepatitis.
Lancet II, 1263 - 1267 (1979)
88. Wands, J.R., Alpert, E., Isselbacher, K.J.
Arthritis associated with chronic active hepatitis: Complement activation and characterization of circulating immune complexes.
Gastroenterology 69, 1286 - 1291 (1975)
89. Wands, J.R., Mann, E., Alpert, E., Isselbacher, K.J.,
The pathogenesis of arthritis associated with acute hepatitis-B surface antigen-positive hepatitis. Complement activation and characterization of circulating immune complexes.
J. Clin. Invest. 55, 930 - 936 (1975)

90. WHO press release

Meeting of consultative group on WHO hepatitis programme, 25. - 29.7. 1983 Geneva

91. Williams, A.E., Wright, J.D., Miller, J.

Human non-A, "non-B viral hepatitis: description of a candidate virus (RJ) and a related antigen system in patient sera.

Gastroenterology 79, 1066 (1980)

92. Wyke, R.J., Tsiquaye, K.N., Thornton, A., White, Y.,

Portmann, B., Das, P.K., Zuckermann, A.J., Williams, R.

Transmission of non-A, non-B hepatitis to chimpanzees by factor IX concentrates after complications in patients with chronic liver disease.

Lancet II, 520 - 524 (1979)

93. Yoshizawa, H., Akahane, Y., Itoh, Y., Iwakiri, S.,

Kitajima, K., Morita, M., Tanaka, A., Nojiri, T.,

Miyakawa, Y., Mayumi, M.

Virus-like particles in a plasma fraction (fibrinogen) and in the circulation of apparently healthy blood donors capable of inducing non-A, non-B hepatitis in humans and chimpanzees

Gastroenterology 79, 512 - 520 (1980)

94. Ziegelmaier, R., Bieker, R., Behrens, T., Vermeer, H.

Diagnostik akuter Infektionen: IgM-Antikörperbestimmung ohne Rheumafactor- Interferenz.

Laboratoriumsblätter 33, 19 - 25 (1983)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Wolfgang Arnold für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die intensive Betreuung und Beratung während ihrer Anfertigung.

Dank zu sagen habe ich den Herren Dr. Trautmann und Dr. Poralla für die Mithilfe beim Sammeln der Daten. Ich bedanke mich herzlich bei Frau Potratz für die Hilfe bei den Laborarbeiten.

Lebenslauf

Ich, Wolfgang Heidrich, wurde am 01.02.1943 in Dresden geboren als viertes Kind und zweiter Sohn der Eheleute Curt und Elisabeth Heidrich, geb. Gerber.

1950 siedelte ich im Rahmen einer Familienzusammenführung nach Hamburg über. Hier besuchte ich in Harburg Grundschule und Gymnasium bis 1961. Das Abitur legte ich 1963 an der Ernst-Moritz-Arndt-Schule zu Bonn ab. Nach zweijährigem Wehrdienst nahm ich in Bonn 1965 das Medizinstudium auf, legte dort 1966 das Vorphysikum und 1967 das Physikum ab.

1968 Heirat mit Petra Neumann und Geburt unseres ersten Sohnes.

Den klinischen Teil meines Studiums absolvierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg, vor deren Prüfungsausschuß ich 1971 das Staatsexamen ablegte. Nach Medizinalassistentenzeiten in Hamburg (Gynäkologie) und Bremen (Innere Medizin und Chirurgie) erhielt ich am 03.12.1972 die Approbation als Arzt durch die Gesundheitsbehörde Hamburg.

Als Assistenzarzt arbeitete ich im Kreiskrankenhaus Sulingen (Innere Medizin), im Röntgen-Institut ZKH Bremen-Nord, am Klinikum für Innere Medizin, ZKH St.-Jürgen-Str., Bremen.

1977 Geburt unseres zweiten Sohnes.

Die Anerkennung als Arzt für Innere Medizin wurde mir im Oktober 1978 durch die Ärztekammer Bremen ausgesprochen.

Seit 1979 bin ich als Oberarzt (Kreiskrankenhaus Sulingen, Kreiskrankenhaus Neustadt in Holstein, Krankenhaus Findorff, Bremen) bis jetzt ohne Unterbrechung tätig.

